

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

747

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Stratis MAZIDJOGHLOU

né le 12 Octobre 1912 à Attalie (A.-M.)

L'Anémie Infantile
constitutionnelle et héréditaire
des Peuples
de la Méditerranée orientale
(Anémie type Cooley)

Président : M. ROBERT DEBRÉ, Professeur

LAVAL
IMPRIMERIE MODERNE

1938

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Stratis MAZIDJOGHLOU

né le 12 Octobre 1912 à Attalie (A.-M.)

L'Anémie Infantile
constitutionnelle et héréditaire
des Peuples
de la Méditerranée orientale
(Anémie type Cooley)

Président : M. ROBERT DEBRÉ, Professeur

LAVAL
IMPRIMERIE MODERNE

1938

I. — PROFESSEURS

MM.	
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des mala-	H CLAUDE.
dies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	M VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Clinique cardiologie.....	LAUBRY.
Assistance Médico-sociale.....	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GAYET	Physiologie.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	DE GENNES..	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	HAGUENEAU.	Pathologie médicale.
BEZANÇON		HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
(Justin)	Hydrologie.	HAZARD	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HUGUENIN ..	Anatomie pathologique.
BULLIARD ...	Histologie.	JOANNON	Hygiène.
CATHALA ...	Pathologie médicale.	LACOMME ...	Obstétrique.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	LANTUEJOUL.	Obstétrique.
COSTE	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.		
FEY	Urologie.	LELONG	Pathologie médicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
GALLIARD ...	Parasitologie.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL ...	Bactériologie.	M ^{lle} J. LEVY .	Pharmacologie.
DE GAUDART	D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.		

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE (Suite)

MM

LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX. Pathologie chirurgicale.
MOLLARET... Pathologie médicale.
MOREAU... Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN... Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE. Médecine légale.

MM.

PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM

LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. Obstétrique.
SCHWARTZ. Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL. Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULE.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VAL-
LERY-RADOT.
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.

BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUÉNU.
VELTER.

Clinique chirurgicale

MM

ECALLE.
METZGER.

Clinique obstétricale

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé.....
LEDOUX-LEBARD
RUPPE
WEIL-HALLÉ

Education physique.
Radiologie clinique.
Stomatologie.
Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA GLOIRE ET AU GÉNIE DE PASTEUR

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Dont le pieux souvenir restera toujours vivant dans mon cœur.

A MA MERE

Dont l'amour maternel et l'intérêt toujours en éveil pour mes études ont été le stimulant moral de mon succès.

Témoignage de profonde affection et d'éternel dévouement.

A MES FRERES ET A MA SŒUR

A MES PARENTS

AU GOUVERNEMENT DE LA REPUBLIQUE FRANÇAISE

*Qui par son Honorable Ministère
des Affaires Etrangères et Sa
Légation à Athènes m'a fait le
grand honneur de m'accorder une
bourse qui m'a permis de termi-
ner mes études.
Hommage de vive admiration et
de profonde reconnaissance.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE

Professeur de bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Hérold,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Hommage de profond respect et
de grande admiration.*

A MON JURY

A MON MAITRE LE DOCTEUR J. CAMINOPETROS

Chef de service à l'Institut Pasteur d'Athènes.

*Qui nous a inspiré ce travail fait
dans son service, dont j'admire
l'inlassable esprit de recherche
qui sera pour moi un guide pré-
cieux dans l'avenir. Faible témoi-
gnage de ma profonde reconnais-
sance et de ma sincère affection.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BRUMPT

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Paris.
Directeur de l'Ecole de Malariologie,
Secrétaire général de l'Institut Colonial,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur.

*Dont le vif intérêt pour me perfec-
tionner en Parasitologie Générale,
m'a toujours ému.
Hommage de respectueuse admi-
ration.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. COUTELEN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lille.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MALARIOLOGIE

MONSIEUR LE DOCTEUR M. LANGERON

Maître de recherche au Laboratoire de Parasitologie

de la Faculté de Médecine de Paris.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LAVIER

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Lille.

A MES AMIS, COLLEGUES ET CAMARADES.

INTRODUCTION

La notion de l'existence d'altérations globulaires constitutionnelles se traduisant par leur apparition raciale, familiale et héréditaire est due à NAEGELI. Elle a eu le grand mérite d'ouvrir la voie vers un champ d'étude nouveau et de renouveler les recherches, jusque là stationnaires, sur un chapitre des plus intéressants de l'Hématologie: *les Anémies*.

D'autre part, aux conceptions statiques déjà trop classiques d'analyse morphologique et quantitative des différents éléments du sang et du plasma sanguin et qui, pendant longtemps ont retenu l'attention des hématologistes, sont venues s'ajouter les notions dynamiques. On s'est aperçu, en effet, que ces notions classiques n'étaient pas toujours suffisantes pour résoudre certains problèmes d'ordre diagnostique, étiologique et pathogénique, posés à propos d'un cas donné et qu'il fallait chercher quelque part ailleurs que dans le sang la solution possible du problème. Et l'idée est venue d'une façon toute naturelle de la rechercher dans les organes hématopoïétiques et avant tout la moelle. Ainsi les premières tentatives de la trépanation du fémur et du tibia commençaient avec les travaux déjà anciens de PIANESE (1903) et de GHEDINI (1908) et ceux plus récents de SEYFARTH (1922), qui l'a étendu au sternum.

Mais le véritable progrès commence avec les travaux d'ARINKIN (1922) qui simplifia énormément l'étude de la moelle en substituant la ponction sternale à la trépanation en général. Ses travaux ont été suivis de ceux d'un grand nombre d'auteurs, parmi lesquels nous citerons HOLMES et BROWN, TEMPKA et BRAUN, ARSCHEFF, NAEGELI, REICH, E. WEIL, CHEVALLIER, DEBRÉ, et MALLARMÉ.

A la lumière de ces travaux nous avons appris à connaître l'existence de tout un groupe d'affections, que l'on ignorait on

confondait avec d'autres maladies du sang telles que ces états d'aleucémie et subleucémie, de crypto-érythroblastose, d'érythrémie, de prolifération systématisée et localisée de la moelle cancéreuse ou non qu'il serait difficile et parfois impossible de diagnostiquer avec certitude par le seul examen hématologique.

Mais les recherches modernes ne se sont pas limitées là. Il fallait encore dans certains cas, tel que l'anémie de Biermer, expliquer l'image myélographique : en d'autres termes connaître les facteurs déterminants de la production de l'anémie qui conditionnaient aussi cette image très spéciale et bien connue de l'Hémo-myélogramme dans l'anémie pernicieuse.

Il faut rendre hommage au chef de l'Ecole Américaine WHIPPLE qui s'attaqua et découvrit la solution de ce problème, et actuellement il n'échappe à personne, la portée et l'importance considérable de sa belle découverte suivie de celle de CASTLE. Elle nous a montré en effet, qu'il y a dans ce grand processus complexe et encore mal connu qu'est l'hématopoïèse, autre chose en plus que le tissu sanguiformateur conditionnant son fonctionnement normal et dont l'action pourrait être comparée à celle des vitamines et hormones dans les états de carence et les troubles endocriniens. Tout ce que l'on sait actuellement c'est que cette substance est un principe actif anti-anémique sécrété par le foie et de façon plus active par la muqueuse gastrique : de là, l'idée de CHEVALLIER d'avoir cherché et mis en évidence des lésions d'atrophies de la muqueuse gastrique (taches nacrées) dans l'anémie de Biermer et d'autres états anémiques. Il n'est guère nécessaire de souligner l'importance considérable de ces faits et les conséquences diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques qu'ils ont déjà entraîné et la découverte de WHIPPLE est, sans aucun doute, de celles qui ont mérité leur place dans le beau palmarès, qui orne la science d'Hippocrate, et marque une nouvelle ère dans l'évolution de la science médicale et spécialement hématologique.

Nous aurions tort de passer sous silence l'intérêt qu'a pris, depuis quelque temps, l'examen radiologique du squelette dans l'étude de certains états anémiques. Il nous a, en effet, décelé un ensemble d'altérations osseuses caractéristiques d'aspect ostéoporotique disséminées sur tout le squelette ou bien localisées aux os du crâne que l'on rencontre dans un groupe de maladies constitutionnelles strictement limité, que forment l'ictère hémolytique familial, l'anémie des nègres à hématies falciformes et l'anémie érythroblastique. Cette dernière affec-

tion nous amène à examiner la question si passionnante des maladies érythroblastiques appelées encore érythroblastoses (1) essentielles, auxquelles appartient l'anémie individualisée en 1925 par COOLEY. Quelle est la place qu'occupent ces érythroblastoses dans le cadre des maladies constitutionnelles frappant le globule rouge ?

Si nous envisageons les érythroblastoses comme une *dysgénèse hématique* (PEHU) ou comme une *mutation* spéciale du système érythropoïétique (LEHNDORFF) à produire des hématies anormales et non comme un processus régénératif réparateur de la destruction globulaire, nous devons alors les considérer comme occupant par ordre de gravité la dernière place dans le groupe de ces maladies constitutionnelles. Au premier rang il faut placer l'*oralocythémie*, qui est plus une simple altération globulaire, qu'une maladie vraie, de pronostic tout à fait bénin. En second lieu l'ictère hémolytique familial aux petites cellules sphériques ou *microcytes*, relativement de bon pronostic. En troisième place, l'anémie des nègres à hématies falciformes ou *drépanocytes*, de pronostic plus sérieux. Enfin les maladies érythroblastiques de pronostic extrêmement grave. Le tableau suivant (*Tableau A*) emprunté à Lehndorff et légèrement modifié donne un schéma comparatif des principaux caractères de ces quatre états constitutionnels.

Les érythroblastoses se rencontrent à toutes les périodes de la vie, depuis la période fœtale jusqu'à l'âge adulte. Chez le nouveau-né c'est d'abord l'anasarque fœto-placentaire ou *hydrops universalis congenitalis* (maladie de Schridde), vient ensuite l'ictère grave familial (maladie de Pfannenstiel), enfin certaines anémies à caractère familial (maladie d'Ecklin). Voici emprunté également à Lehndorff un tableau schématique des principaux traits de ces trois affections spéciales au nouveau-né (*Tableau B*).

Pour cet auteur ces trois formes ne sont que des manifestations différentes d'une même maladie, caractérisées par des altérations sanguines et histologiques identiques et surtout par l'apparition successive ou alternative, constatée dans plusieurs cas, d'enfants hydropiques, ictériques ou anémiques dans la même famille. Pour Lehndorff cette différence s'explique aisé-

(1) Le terme d'érythroblastose fut créé par RAUTMANN en 1912. Cet auteur examinant dans un cas d'anarsaque fœto-placentaire, les foyers hématopoïétiques du foie et de la rate, que l'on considérait avant lui comme étant constitués d'éléments lymphoïdes, c'est-à-dire des cellules à protoplasma basophile, a eu le mérite de les différencier et de montrer qu'ils appartenaient à la série rouge et représentaient les cellules mères des érythrocytes : les érythroblastes.

TABLEAU A

	Type cellulaire	Race	Caractère familial	Rate	Splénectomie	Age	Pronostic
Ovalocythémie.	ovalocytes	ubiquitaire	+	normale	—	à tout âge	excellent
Anémie hémolytique. . . .	microcytes	»	+	augmentée	guérison	»	bon
Anémie à drépanocytes . . .	drépanocytes	négre	+	grande	amélioration	jeunesse	douteux
Maladie érythroblastique . .	érythroblastos	italienne, grecque	+	énorme	sans effet	enfants	fatal

TABLEAU B

	Œdème	Jaunisse	Anémie	Symptômes cardiaux			Premiers symptômes	Pronostic
				Foie	Rate	Erythro-blastes		
Hydrops.	+++	parfois	rarement	+++	+++	+++	innés	fatal
	fréquemment	+++	souvent	+++	+++	+++	4-2 jours	mauvais
Anémie congénitale	rarement	occasionnellement	+++	++	++	++	une semaine	assez bon

ment, si on envisage les multiples fonctions du foie, organe central chez l'embryon et le plus affecté, l'organe hématopoïétique, le lieu de formation et d'excrétion de pigment biliaire, le centre du métabolisme de l'eau ; le tableau clinique ne dépend que des fonctions les plus affectées.

A la première et seconde enfance et exceptionnellement à l'âge adulte correspond une nouvelle entité morbide reconnue et individualisée pour la première fois en 1925 par le médecin américain COOLEY, de Détroit (Michigan) sur des enfants d'émigrés italiens, grecs et syriens nés en Amérique du Nord. Son tableau clinique et hématologique est tout à fait comparable à celui du groupe précédent et malgré l'anomalie congénitale des centres hématopoïétiques, des mois et des années peuvent passer dans certains cas sans que la maladie se manifeste. Par ce fait, Lehdorff émet l'hypothèse d'un état latent de diathèse hémattique, d'autres causes déclanchant la manifestation de l'affection.

C'est cette dernière et singulière maladie que nous nous proposons d'étudier ici au point de vue clinique, hématologique et anatomo-pathologique. De plus, nous y apporterons les acquisitions nouvelles touchant l'étiologie, la pathogénie et le traitement de l'affection, résultats des travaux et recherches de notre Maître le Docteur J. CAMINOPELOS, portant sur un nombre considérable de malades. Ce dernier fait nous dispensera de nous rapporter souvent à la littérature déjà par trop chargée sur la question, dont nous donnerons un aperçu synoptique à propos de l'historique.

HISTORIQUE

ET CRITIQUE DES CAS DECRITS JUSQU'A CE JOUR

L'anémie érythroblastique est d'acquisition assez récente. C'est en 1925 que COOLEY, WITWER et PEARL-LEE attiraient l'attention sur elle et montraient qu'elle constitue une entité morbide spéciale méritant d'être distinguée du grand groupe des « anémies spléniques » rencontrées chez l'enfant. Dans une communication ultérieure, COOLEY discutant la question de l'entité morbide de l'anémie de von JAKSCH, écrivait que, l'anémie érythroblastique, dont il a décrit les principaux traits cliniques, hématologiques et anatomo-pathologiques, semble être la seule affection méritant d'être séparée du groupe hétérogène des cas rapportés sous le nom d'anémie de von JAKSCH-LUZET. Il estime qu'il est impossible de savoir avec précision quel est le tableau anatomo-clinique que von JAKSCH a essayé de décrire, et bien que dans un premier temps il préfère garder le nom d'anémie de von JAKSCH aux cas de son observation il leur donne finalement le nom d'« erythroblastic anemia » pour mettre en relief le tableau hématologique caractéristique de l'affection. Dans une publication, parue dans *American Journal of Diseases of children*, Sept. 1927, il rapporte sept cas, dont les cinq sont indubitablement des cas authentiques, concernant uniquement des enfants d'émigrés italiens, grecs et syriens. Les deux autres concernant une fillette originaire d'Angleterre et un mulâtre nègre, de par leur histoire raciale et l'évolution ultérieure de l'affection sont écartés de ce groupe par l'auteur dans une publication parue dans le même recueil en mars 1932. Voici ce que dit COOLEY à propos de ces cas: « Ces deux cas étaient les moins caractéristiques du groupe et comme nous avons eu récemment l'occasion de réexaminer ceux-ci convenablement nous arrivons définitivement à la conclusion, que le diagnostic de leur origine morbide était erroné. Avec une étude plus complète, le cas 7 semble être clairement un cas d'ictère hémolytique familial ». Nous tenons à souligner dès maintenant l'importance de ce fait qui montre combien le diagnostic est cliniquement difficile entre l'ictère hémolytique familial et

l'anémie érythroblastique; de plus il explique l'erreur fréquente commise par les différents auteurs qui ont décrit des cas analogues sous le nom d'anémie érythroblastique, tandis qu'en réalité il s'agissait dans la plupart des cas d'ictère hémolytique familial. Et ceci pour la raison suivante, c'est que l'on ignorait jusqu'aux travaux récents de J. CAMINOPETROS, l'importance primordiale de la résistance globulaire, augmentée dans les cas d'anémie érythroblastique, dans le diagnostic différentiel de cette dernière avec l'ictère hémolytique, où la résistance est généralement diminuée et les autres anémies fréquemment observées dans l'enfance et dans lesquelles elle est normale ou légèrement diminuée. A ce propos, voici encore ce qu'écrit COOLEY dans la même publication: « avec une exception où la résistance fut trouvée normale, tous les quatre cas ont montré une résistance globulaire augmentée. Nous n'avons pas vu de cas, tels que ceux rapportés par BATY et ses collaborateurs, de résistance prolongée chez lesquels l'hémolyse commençait plus tôt que normalement, tandis que nous avons vu des hémolyses incomplètes même avec l'eau distillée ». L'augmentation de la résistance globulaire n'avait donc pas échappé de l'attention de COOLEY. En 1928, HITZROT, de New-York, rapporte quatre cas, dont le premier concernant une fillette âgée de 9 ans avait déjà été rapporté par lui en 1918 dans les *Annals of Surgery* comme de l'anémie de von JAKSCH et décrit auparavant par STILLMAN en 1917 dans le même journal sous le nom d'anémie pseudo-leucémique. Son histoire est la suivante: il s'agit d'une fillette d'origine italienne, âgée de 9 ans en 1913, avec anémie marquée, nombreux globules rouges nucléés dans le sang périphérique, hépato-splénomégalie, crise normoblastique persistante après splénectomie, pratiquée par HITZROT en 1914 et des altérations histologiques caractéristiques de la rate. Pourtant, l'évolution ultérieure de la maladie n'est pas en accord avec la gravité toute particulière de l'anémie type COOLEY. En effet, la bonne santé relative et l'activité de la malade pendant si longtemps (18 ans) sont inhabituelles dans l'anémie érythroblastique. En outre, il n'est pas fait mention de l'aspect mongoloïde et des altérations radiologiques des os; de plus, la résistance globulaire fut trouvée très diminuée, l'hémolyse commençant à 0,62 % et étant complète à 0,44 %. Les trois autres cas de HITZROT concernaient des enfants italiens membres de la même famille, âgés respectivement de 4 ans, 2 ans et huit mois, et 14 ans. La résistance globulaire fut également trouvée très diminuée, l'hémolyse débutant à 0,60 % chez le premier et le second et à 0,64 % chez le troisième. De plus,

le faciès était normal chez le dernier et il n'est point rapporté pour les deux autres. Quant aux altérations radiologiques des os, seulement le cas 2 montre des lésions osseuses un peu typiques à la partie antérieure du crâne, les autres n'ayant rien de particulier. Tous les quatre cas ont abouti à la mort survenue 18 ans, 6 mois, 9 mois et 11 ans après la splénectomie, à la suite de maladies aiguës intercurrentes (mastôidite, pneumonie). Comme on le voit, il s'agit, dans tous ces quatre cas, plutôt d'ictère hémolytique familial.

Les observations de COOLEY et de HITZROT sont suivies de celles d'un nombre considérable d'auteurs américains sur les travaux desquels il nous est impossible de nous étendre en détail. Nous donnons un tableau analytique des cas décrits par les différents auteurs en Amérique du Nord, du Sud et en Europe, en insistant sur les caractères que nous croyons essentiels pour le diagnostic de la maladie (Tableau C).

Parmi les auteurs de l'Amérique du Nord, il faut citer particulièrement les travaux de WHIPPLE et BRADFORD qui proposent de donner à la maladie le nom d'« anémie Méditerranéenne ou Thalassémie » du fait qu'elle n'atteint que certains sujets originaires de la Méditerranée; ceux de BATY, BLAKFAN et DIAMOND, de KOCH et SHAPIRO, de VOGT et DIAMOND, de PAR-MELÉE, de BORZELL, parmi beaucoup d'autres.

En Amérique du Sud, c'est surtout les auteurs argentins VELASCO-BLANCO et ses collaborateurs, ACUNA, SANTA-MARIA, ELISARDE et BERENGER, CASANBON et KREUTZER, qui rapportent des cas analogues constatés presque uniquement sur des enfants italiens.

En Europe, les premiers cas typiques, observés sur des enfants grecs, sont certainement ceux de J. CAMINOPETROS qui, en 1927, constate la maladie dans un village de la Crête Orientale, sur un garçon de 14 ans et une fillette de 10 ans. Depuis cette époque jusqu'en 1934 le nombre total de cas d'anémie érythroblastique observés par lui monte à 42 et sont répartis dans toute la Grèce, sauf la Macédoine et la Thrace.

Dans un travail paru aux *Annales de Médecine*, Janvier et Février 1938, J. CAMINOPETROS rapporte, en plus de ces cas, 34 autres qui représentent les seuls cas typiques de la maladie, constatés jusqu'ici en Grèce. Tous les autres cas publiés comme tels, sauf deux d'entre eux récemment observés par A. ARA-VANTINOS concernant deux malades âgés de 16 et 20 ans, sont à rejeter et ceci non seulement, comme le fait BLONDEL-CHIGHIN dans sa thèse sur l'anémie érythroblastique infantile, parce que leurs examens sont incomplets, mais parce que la résistance

TABLEAU C (suite).

Auteurs (Suite)	Année de publi- cation	Nombre de cas décrits	Cas avec faciès mongoloïde			Cas avec altérations radiologiques des os	Cas avec résistance globulaire			Cas typi- ques	Race			Observations
			complet	incompl.	absent		augmentée	dim.	normale		Ita- liens	Grecs	Syriens	
Elisarde . . .	1936	1	—	—	1	1 + +	—	1 +	—	—	1	—	—	Albinisme congénital
Casanbon . .	»	2	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	4	—	—	
Acuna . . .	1937	4	—	—	—	3 + +	—	—	—	—	4	—	—	
Santa M. . .	»	1	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	1	—	—	
<i>Italiens :</i>														
De Biasi . . .	1934	1	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	1	—	—	
Ravenna . . .	»	1	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	1	—	—	
Pincherle . .	»	2	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	2	—	—	
Dondi . . .	»	1	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	1	—	—	
Paradiso . . .	»	3	—	—	—	2 + +	—	—	—	—	3	—	—	
Dalla Volla . .	1935	4	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	1	—	—	
Ferrannini . .	»	1	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	1	—	—	
Ortoani . . .	1936	6	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	6	—	—	
Simonetti . .	»	1	—	—	—	2 + +	—	—	—	—	1	—	—	
Pontoni . . .	1937	4	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	4	—	—	
Sanfiliana . .	1938	4	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	4	—	—	
<i>Grecs :</i>														
Makkas . . .	1933	22	—	—	—	—	—	7 +	—	—	22	—	—	
Mitropoulos .	»	40	—	—	—	—	—	2 +	—	—	40	—	—	
Makkas . . .	1935	2	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	
Pedicolagos .	»	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	
Caminopetros .	1935-38	36	—	—	—	21 + +	—	—	—	—	36	—	—	
Aravantinos .	1936	2	—	—	—	2 + +	—	—	—	—	2	—	—	
Spyropoulos .	»	54	—	—	—	—	—	—	—	—	54	—	—	
<i>Français :</i>														
Pehu . . .	1935	2	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	2	—	—	
Chevalier . .	1936	2	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	
Sendrail . . .	»	1	—	—	—	1 ?	—	1 +	—	—	1	—	—	
<i>Suisses :</i>														
Fanconi . . .	1935	2	—	—	—	2 + +	—	—	—	—	2	—	—	
<i>Anglais :</i>														
Mongrieff . .	1934	1	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	1	—	—	
<i>Autrichiens :</i>														
Lehndorff . .	1934	1	—	—	—	1 + +	—	—	—	—	1	—	—	

globulaire pratiquée dans 7 de ces cas, présentés comme typiques, est trouvée dans des limites normales (G. MAKKAS et G. SPILIOPOULOS, *KLINIKI* 1933).

En Italie, le premier cas observé serait d'après GERBASI celui de CASTAGNARI, qui en 1933 décrit les lésions particulières du squelette, chez un malade âgé de 8 ans. Son observation est suivie de nombreuses publications parmi lesquelles nous citerons celles de PINCHERLE, RAVENNA et CANNELLA, DONDI, PARADISO, DALLA VOLTA, DI GUGLIELMO et de PONTONI.

En France, les premières observations sont celles de PEHU, NOVÉ-JOSSERAND et NOËL qui rapportent le 9 avril 1935, à l'Académie de Médecine, deux cas concernant deux fillettes sœurs, âgées de 3 ans et demi et 18 mois et nées de parents sardes. Leur tableau clinique, hématologique et l'image radiologique (dans un cas) semble typique, mais la résistance globulaire n'est pas mentionnée. Malgré cela, les deux cas des auteurs lyonnais paraissent devoir entrer dans le groupe d'anémie érythroblastique.

Il n'en est pas de même du cas de SENDRAIL, LYON et LAS-SERRE, qui concerne une fille d'origine espagnole, âgée de 13 ans et demi. L'origine de la malade doit suffire pour éliminer ce cas; de plus, des deux criterium majeurs, l'examen radiologique et la résistance globulaire, le premier n'a rien de caractéristique (corticale un peu amincie, texture trabeculée des os longs, absence de lésions crâniâles) malgré l'âge relativement avancé de la malade, quant au deuxième il n'est point rapporté.

En Suisse, FANCONI, de Zürich, présente en 1935 à la Société de Pédiatrie, deux cas absolument typiques; l'un concerne un enfant âgé de 3 ans d'origine grecque, dont la famille ainsi que le malade ont été examinés récemment par le Docteur CAMINO-FETROS; et l'autre, un petit Italien, âgé de 2 ans et 9 mois, et examiné auparavant par KRSTULOVICI (à Split) et par NOTO CAMPANELLA (à Milan). FANCONI en parlant de ces deux cas insiste particulièrement sur l'augmentation de leur résistance globulaire, qui a montré des globules rouges lavés encore intacts dans une solution de 0,14 % de chlorure de sodium.

Le cas observé par LEHDORFF en Autriche n'est autre que ce même enfant italien vu par FANCONI.

En Angleterre, MONGRIEFF et WHITBY décrivent, en 1934, un cas typique avec résistance globulaire augmentée, observé sur un enfant d'origine grecque, âgé de 1 an et 6 mois, avec terminaison fatale, qui fut suivie d'autopsie.

Enfin, tout récemment SANTILLANA, de Tunis, rapporte dans les *Archives de Médecine des Enfants*, Juin 1938, quatre cas observés sur des enfants italiens membres de la même famille. La résistance globulaire pratiquée dans trois de ces cas fut trouvée très augmentée, l'hémolyse commençant à 3,60 % chez le premier et 3,40 % chez les deux autres; de plus, cette même épreuve fut également trouvée très augmentée chez la mère (H1 : 3,48 %). Toutefois, étant donné que l'enfant chez qui la résistance globulaire n'a pas été pratiquée appartient à la même famille avec un tableau clinique et hématologique identiques, il est permis de le faire entrer avec les trois autres dans le groupe d'anémie type COOLEY.

Avant de terminer, nous devons dire quelques mots sur les nombreux cas d'anémie infantile grave avec splénomégalie décrits en Grèce et spécialement en Italie sous des dénominations diverses (Anemia splenica pseudo-leucemica, anemia di JAKSCH-HAYEM-LUZET, mielosi eritro-leucemica, anemia splenomegalica a carattere familiare, etc.) par DI CRISTINA (1910), CANNATA (1910), CARONIA (1914), VINETTI (1924), AURICCHIO (1928), MACCANTI (1928), CAREDDU (1929), VASILE (1929), CERZA (1932), LATTES (1932), etc., et qui à certains égards se rapprochent sensiblement de la description clinique et hématologique de l'anémie érythroblastique faite par COOLEY. En effet, dans beaucoup de ces cas, le caractère familial avait été observé; chez d'autres, ce dernier était associé au faciès mongoloïde (CANNATA, CAREDDU, CARONIA), enfin dans d'autres cas le faciès mongoloïde existait seul (CAREDDU, CASSANO). D'autre part, le tableau hématologique avec érythroblastose et l'évolution grave à terminaison régulièrement fatale dans beaucoup de cas ont amené certains auteurs (DE BIASI, LEHNDORFF) à soutenir l'identité des deux affections décrites en Amérique et en Italie. Il serait possible de soutenir, surtout en ce qui concerne les cas à caractère familial, qu'il s'agit d'anémie type COOLEY, bien que les caractères particuliers de la maladie, c'est-à-dire les altérations osseuses et l'augmentation de la résistance globulaire, ne soient pas mentionnées (1). On pourrait en dire autant des cas publiés ces dernières années en Grèce, concernant surtout des nourrissons et des enfants du premier âge, par SPYROPOULOS (54 cas) sous le nom d'anémie pseudo-leucémique infantile, par MITROPOULOS (10 cas) et surtout par MAKKAS et SPILIOPOULOS sous le titre « Sur une maladie spéciale grave de l'Erythropoïèse », qui rapportent 22 cas.

(1) Excepté les cas de BARBERI, FRONTALI, ORTOLANI, qui ont trouvé des résistances très augmentées.

Cependant la résistance globulaire pratiquée dans sept cas, a été trouvée diminuée (5 p. 1.000 - 3 p. 1.000) et il est difficile, au moins pour ces sept cas, de les considérer comme appartenant au type de l'anémie de COOLEY. Pour la même raison, on est obligé de rejeter les deux cas d'anémie chronique publiés par MAKKAS, concernant deux frères de 16 et 13 ans (4,9 p. 1.000 - 3 p. 1.000 ; 4,8 p. 1.000 - 2,8 p. 1.000).

Les mêmes remarques s'appliquent également au cas de PERDICOLOGOS, concernant un enfant âgé de 8 ans.

Enfin des cas d'hépto-splénomégalie chronique à caractère familial sont mentionnés depuis de nombreuses années par PIANESE (1906) et PETRONE (1910) en Italie, et enfin des anémies spléniques de nature indéterminée par Nicolle, en Tunisie (1912) (1). De même en Grèce des cas chroniques d'anémie avec présence d'érythroblastes dans le sang périphérique de nature indéterminée, sont rapportées par ARAVANTINOS en 1911, dans sa communication sur l'existence en Grèce du kala-azar, mais sans que le caractère familial ou un autre des symptômes pathognomoniques, tels que les déformations des os du crâne, soient reconnus. Plus tard, KARDAMATIS (1912) avait décrit deux cas d'anémie avec nombreuses hématies dans le sang, sans augmentation du nombre des leucocytes, mais il s'agit de deux enfants de la même famille, âgés de 8 et 5 ans, chez lesquels la maladie avait débuté tardivement et s'était terminée par la mort, après une durée de 2 ans et demi et 4 ans. Ainsi il est possible dans ces cas, à cause de leur caractère tardif de reconnaître des formes chroniques de l'anémie érythroblastique décrite par J. CAMINOPETROS sous le nom d'anémie des Géophages, bien que les caractères particuliers de cette maladie ne soient pas décrits.

(1) A. Laveran. Les leishmanioses. Monographie 1917, p. 257.

DEFINITION

L'anémie infantile constitutionnelle et héréditaire des peuples de la Méditerranée Orientale, appelée encore anémie érythroblastique, anémie de Cooley, anémie méditerranéenne ou thalassémie, anémie raciale ou familiale, anémie congénitale à altérations osseuses spéciales, etc... est une affection caractérisée par un ensemble de traits suffisants pour l'individualiser et la classer dans le cadre des entités morbides bien définies. Ses traits essentiels sont les suivants:

1° *Au point de vue étiologique:* l'affection est caractérisée par son apparition héréditaire, familiale et raciale; en effet, elle se voit jusqu'à présent exclusivement chez des enfants dont les parents appartiennent à certains peuples de la Méditerranée Orientale, à savoir l'Italie, principalement la Sicile, la Grèce et la Syrie.

2° *Au point de vue clinique:*

a) par un aspect très particulier des malades, rappelant le faciès mongolique avec déformations des os du crâne et de la face;

b) par une anémie intense avec pâleur de la face et teinte subictérique permanente, constatée dès les premières périodes de la vie;

c) par une splénomégalie énorme et une augmentation notable du foie;

d) par la présence de fièvre, généralement de type intermittent, endulent ou récurrent, survenant par accès de 4-8 jours de durée et entrecoupée par des intervalles d'apyrexie parfois très longs.

3° *Au point de vue hématologique:*

a) par le passage et la persistance en grand nombre dans le sang périphérique d'érythroblastes, éléments cellulaires non mûres, appartenant à la série rouge avec protoplasme abondant et basophile, parfois aussi de mégalo blastes, éléments analogues, mais beaucoup plus grands que les précédents;

b) par une anémie progressive généralement hypochrome;

c) par l'augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

4° *Au point de vue radiologique*: par la présence d'altérations osseuses de caractère ostéoporotique, disséminées sur l'ensemble du squelette.

5° *Au point de vue anatomo-pathologique*:

a) par l'hyperplasie constante du système érythropoïétique normotope ou hétérotope (foie, rate) variable dans son intensité et son extension, à type prédominant érythroblastique, mais presque toujours avec une certaine métaplasie mégaloblastique;

b) par le dépôt de pigment de l'ordre de l'hémosidérine et de la mélanine dans tous les viscères et les glandes endocrines;

c) par une fréquente mais non constante hyperplasie du système réticulo-endothélial avec fonction macrophagique très active.

6° *Enfin au point de vue pronostique*: par son évolution progressive, lente, régulièrement vers la mort en dépit de toute tentative thérapeutique.

Nous devons faire remarquer une fois de plus qu'à part la réaction érythroblastique, l'augmentation de la résistance globulaire constitue le caractère essentiel de la maladie; nous avons vu qu'elle suffit à elle seule pour différencier cette anémie des autres anémies hémolytiques telles que l'ictère hémolytique familial, qui s'accompagne également de faciès mongoloïde et d'altérations osseuses, de même que pour la distinguer des anémies secondaires type von Jaksch-Hayem-Luzet fréquemment observées dans l'enfance. Cette dernière remarque nous amène à examiner la question de l'entité morbide de l'anémie de Von Jaksch-Luzet.

L'anémie de von Jaksch-Luzet constitue-t-elle une entité morbide?

Les opinions sont très contradictoires. COOLEY nie l'entité clinique spéciale de l'anémie de von Jaksch, tandis que pour LEHNDORFF, DI GUGLIELMO et pour FERRATA, cette entité clinique existe. L'auteur viennois dans un travail assez récent sur l'érythroblastémie admet l'existence d'une anémie idiopathique von Jaksch. Lehndorff en distingue deux types: Le premier, le plus fréquent, est l'anémie symptomatique des nourrissons, causée par des dommages alimentaires, infectieux ou toxiques avec normoblastose passagère et possibilité de guérison. Le second type est très rare: c'est la maladie idiopathique de von Jaksch-Hayem, avec les mêmes symptômes cliniques et hématologiques,

mais en plus, apparition familiale, un faciès spécial et des altérations osseuses; le pronostic est ici malin. En d'autres termes, l'auteur n'en voit d'autres différences avec l'anémie de Cooley, que la présence de la maladie en dehors de la Méditerranée. Mais si vraiment il s'agit de formes semblables à l'anémie type Cooley, il est curieux, ainsi que le fait remarquer J. CAMINOPETROS dans son récent travail, que jusqu'aujourd'hui des cas d'anémie érythroblastique de la seconde enfance avec faciès mongoloïde, ne soient pas connus dans les autres pays d'Europe, et il ajoute, que l'apparition familiale n'est pas un élément suffisant pour soutenir la nature idiopathique de cette anémie, car, si dans beaucoup de cas il est impossible de bien définir son étiologie, dans d'autres au contraire la tuberculose et la syphilis, maladies à apparition également familiale, sont en cause.

DI GUGLIELMO dans un travail très étudié sur les « érythrémies », considère l'anémie de von Jaksch-Hayem comme une myélose érythroleucémique idiopathique de la première enfance, représentée aussi chez le nouveau-né par une forme particulière qu'il appelle « *mielosi eritroleucemica acutissima dei neonati* » ou érythroleucoblastose fœtale (1). L'auteur italien distingue pour l'âge adulte une autre forme spéciale reconnue et individualisée par lui sous le nom de « *mielosi eritroleucemica cronica dei adulti* ». Sous le titre de « *mielosi eritremiche* » il comprend trois affections, parmi lesquelles il place l'anémie type Cooley, qu'il considère comme la forme chronique de ce groupe d'anémies, dont il reconnaît une forme spéciale au nouveau-né, la myélose érythémique suraiguë des nouveau-nés ou érythroblastose fœtale de Rautmann et pour la première enfance, la myélose érythémique aiguë (DI GUGLIELMO).

Voici le classement de ces « myéloses » par DI GUGLIELMO:

	<i>M. eritremica acutissima dei neonati o eritroblastosi fetale (RAUTMANN).</i>
I) M. ERITREMICHE	<i>M. eritremica cronica (COOLEY).</i>
	<i>MO).</i>
	<i>M. eritremica acuta (DI GUGLIEL-</i>

(1) Ce dernier nom fut donné par von GIERCKE en 1927. Cet auteur examinant le sang et les organes hématopoïétiques d'un enfant hydropique constata une anomalie frappant à la fois la série blanche et rouge d'une façon inégale. Dans cette même famille, il avait déjà observé, six ans auparavant, un cas d'ictère grave du nouveau-né et avait émis l'hypothèse d'une même cause à ces deux affections.

- II) M. ERITROLEUCEMICHE
- | | |
|---|---|
| { | M. eritroleucemica acutissima dei neonati o eritroleucoblastosi fetale (GIERCKE). |
| | M. eritroleucemica infantum (JAKSCH-LUZET). |
| | M. eritroleucemica cronica degli adulti (DI GUGLIELMO). |

III) M. LEUCEMICHE

FERRATA dans un travail très récent sur la classification des anémies, suivant un criterium mixte essentiellement étiologique et anatomo-fonctionnel comprend l'anémie de JAKSCH-LUZET et la maladie de COOLEY dans un groupe d'anémies qu'il appelle « anemie da disfunzione citogena » variété « orthoplastique » dans laquelle il place également les érythrémies de DI GUGLIELMO et les anémies congénitales.

Voici le classement de ces anémies d'après FERRATA :

4° Anemie da disfunzione citogena

- | | | |
|------------------|---|---|
| a) Ortoplastiche | { | eritremie (DI GUGLIELMO). |
| | | morbo di Cooley. |
| | | morbo di Jaksch-Luzet. |
| | | anemie congenite. |
| b) Embrionale | { | anemia perniciosa da cause note e ignote. |

Enfin TZANCK et DREYFUSS dans leur essai de classement des anémies, basé sur des données hématologiques et nosologiques placent la maladie de Cooley dans le groupe de l'« anémie érythroblastique » spécialement dans la variété des « gèno-dystrophies », ce groupe d'« anémie érythroblastique » faisant lui-même partie des « anémies par hémolyse ». A côté de la maladie de Cooley, les auteurs placent également les érythroblastoses du nouveau-né et l'anémie à cellules falciformes des nègres, tandis que l'anémie de von Jaksch-Hayem figure dans ce même groupe d'anémie érythroblastique, mais dans la variété des « anémies réactionnelles » par « diathèse ».

Le classement des anémies basé sur le seul caractère de la réaction du système leucopoïétique ne paraît pas plausible. En effet, il y a des cas d'anémie érythroblastique avec réaction du type pseudo-leucémique du système leucopoïétique que DI

GUGLIELMO considère comme appartenant au type von Jaksch-Luzet qui, au lieu d'évoluer vers l'érythroleucémie infantile, ont au contraire évolué vers l'anémie type Cooley, avec faciès mongoloïde, c'est-à-dire vers la myélose érythrémique chronique de DI GUGLIELMO. D'autre part, il existe des cas d'anémie de la première enfance à type pseudo-leucémique qui ont évolué vers la guérison (CAMINOPETROS). Dans ces cas, il a été impossible, par la réaction du système leucopoïétique ou par le tableau clinique, aussi grave que dans les cas typiques d'anémie érythroblastique, de prévoir une telle issue.

Ce qui permet au contraire de différencier avec certitude ces cas de ceux d'anémie érythroblastique à évolution fatale, est l'absence d'érythroblastémie typique.

En effet, le nombre de globules rouges nucléés reste généralement peu élevé et comprend presque exclusivement des normoblastes et des hématies nucléées polychromatophiles. Enfin chez ces malades et leurs parents, la résistance globulaire est en règle générale dans des limites normales, contrairement à ce qui s'observe dans l'anémie type Cooley. De même, à l'examen radiologique du squelette, il y a absence de lésions osseuses. Le nombre de cas de ce type d'anémie que nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre Maître le Docteur J. CAMINOPETROS s'élève à huit. Chez tous, la marche de la maladie, les signes hématologiques étaient absolument identiques et la guérison, la règle. Nous sommes donc conduits à admettre que la réaction du système leucopoïétique à type pseudo-leucémique sans érythroblastose doit être considérée comme spéciale aux anémies secondaires et que l'anémie type von Jaksch-Hayem-Luzet doit être classée parmi ces dernières, qui finissent toujours par guérir.

A l'appui de cette conception, on peut citer l'exemple fourni par l'anémie syphilitique congénitale dont nous avons observé deux cas dans le même service; dans cette anémie, on constate aussi une réaction du système leucopoïétique à type pseudo-leucémique, une normoblastose et jamais de mégaloblastose et une résistance globulaire normale chez les malades et leurs parents.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Jusqu'ici les cas d'anémie érythroblastique décrits dans les différents pays se répartissent comme il suit:

Amérique du Nord.

Etats-Unis: 100 cas environ dont 22 typiques avec résistance globulaire augmentée.

Amérique du Sud.

Argentine: 14 cas.

Europe.

Italie: 30 cas environ, dont 11 typiques.

Grèce: 76 cas.

France: 3 cas.

Suisse: 2 cas.

Angleterre: 1 cas.

Autriche: 1 cas.

Dalmatie: 1 cas (celui de Fanconi et de Lehndorff).

Afrique.

Tunisie: 4 cas typiques.

Au total 231 cas environ dont 94 absolument typiques.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

L'étiologie de l'affection fut pendant longtemps très obscure et différentes hypothèses ont été émises sur sa pathogénie. Nous allons essayer de traiter successivement la question de l'âge, du sexe, de l'apparition familiale et raciale, enfin nous apporterons des données nouvelles concernant la transmission héréditaire de la maladie, qui éclairent d'un jour nouveau l'étiologie de cette grave et singulière affection.

Age: il a une grande importance. En effet, l'affection atteint généralement la première et la seconde enfance; elle s'installe dès les premiers mois de la vie et c'est pour cette raison que COOLEY, dès ses premières observations, avait considéré la maladie comme une affection congénitale. Cependant, il y a quelques cas dans la littérature, où la maladie s'est observée à l'adolescence et même à l'âge adulte.

La première observation est celle de STILLMAN publiée en 1917 comme une anémie pseudo-leucémique et dont il a déjà été question dans l'historique à propos des cas rapportés par HITZROT. Nous avons également vu que ce cas devait plutôt être classé dans le groupe d'ictère hémolytique familial.

Il en est de même du cas rapporté en Italie par DALLA-VOLTA, en 1935, qui concerne un malade âgé de 30 ans avec infantilisme très prononcé, hématies nucléées dans le sang et altérations osseuses du type ostéoporotique. Nous savons aujourd'hui, surtout après le remarquable travail du Professeur DEBRÉ et de ses collaborateurs, sur « la maladie hémolytique » que tous ces caractères peuvent exister dans l'ictère hémolytique familial. En effet, à côté de la forme complète ictérique habituelle chez l'adulte, DEBRÉ et ses collaborateurs attirent l'attention sur les formes frustes fréquentes surtout chez l'enfant avec dysmorphies, troubles de développement, infantilisme, anomalies du crâne, etc..., symptômes, qui existent également dans l'anémie de COOLEY.

De même les altérations osseuses observées dans cette dernière anémie, ont été maintes fois rencontrées dans des cas d'ictère hémolytique familial.

Récemment DEBRÉ et ses collaborateurs ont retrouvé ces altérations osseuses chez deux jumeaux atteints de « maladie hémolytique » avec épaississement extrême de la voûte crânienne, réalisant l'image du crâne en brosse caractéristique de l'anémie de Cooley. ACUNA avait trouvé la même altération osseuse chez des petits Argentins atteints d'ictère hémolytique familial. Sans insister ici davantage sur ces faits, nous voulons simplement — et on ne saurait trop le répéter — rappeler l'intérêt de l'examen de la résistance globulaire dans le diagnostic différentiel de ces deux maladies. A elle seule suffit pour confirmer ou éliminer leur diagnostic ; c'est pourquoi nous y attachons une si grande importance à tel point que nous ne considérons comme des cas typiques que ceux qui ont montré une résistance globulaire augmentée. Or, pour revenir au cas de DALLA VOLTA, cette épreuve pratiquée fut trouvée très diminuée, l'hémolyse commençant à 0,56 %. Il s'agirait donc plutôt d'un cas d'ictère hémolytique familial. Les premiers cas typiques d'anémie de Cooley chez l'adulte ont été observés par J. CAMINOPETROS en Grèce. Il s'agit de deux malades membres d'une même famille, tante et nièce, âgées respectivement de 23 et 21 ans, originaires d'un village de la Grèce Orientale, et qui figurent parmi ses premières observations constatées en

Grèce. La résistance globulaire fut trouvée dans ces deux cas très augmentée. A côté de ces cas, nous devons également mentionner deux autres décrits par A. ARAVANTINOS, concernant deux malades âgés de 16 et 20 ans, chez qui les examens radiologique, hématologique et cytologique de la pulpe de la rate, ces derniers pratiqués par J. CAMINOPETROS, dans un cas, montrent que ces cas doivent rentrer parmi ceux observés chez l'adulte.

En été 1937, nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre Maître le Docteur J. CAMINOPETROS, à l'Institut Pasteur Hellénique, un cas analogue sur un homme âgé de 22 ans (fig. 1). La résistance globulaire chez ce malade était



Fig. 1. — Cas d'anémie érythroblastique type Cooley chez un adulte. Malade âgé de 22 ans. Faciès mongoloïde parfait. Taille petite ; hypogénitalisme.

fortement augmentée avec début de l'hémolyse à 0,32 % et hémolyse incomplète à 0,1 %. D'autre part, l'image radiologique du

crâne était absolument caractéristique: la voûte crânienne fortement épaissie présentait sur le cliché radiographique de profil l'image en brosse typique, qui allait de la partie antérieure de l'os frontal jusqu'à la partie inférieure de l'occipal. L'examen du sang était aussi très intéressant; en effet, à côté d'une anémie grave (2.000.000 de globules rouges) avec anisocytose et poikilocytose très marquées les frottis de sang ne montraient que des globules rouges nucléés à protoplasme oxyphile (normoblastes) en quantité très abondante. Le nombre de globules blancs était diminué surtout au dépens des granulocytes. Le myélogramme confirmait d'ailleurs cette énorme prépondérance des éléments rouges nucléés sur les éléments blancs de la moelle. On y remarquait également l'existence de quelques mégalo blastes et d'éléments histiocytaïres avec phagocytose très active.

En outre, nous avons observé dans le même service un cas chez un adolescent âgé de 17 ans, avec le même tableau typique et en plus une hypertrophie monstrueuse des os de la face et du crâne avec lèvres très écartées, ce qui donnait au malade un aspect tout à fait négroïde. Mais hâtons-nous à dire que ces cas sont exceptionnels et le caractère de la maladie d'atteindre la première et la seconde enfance doit être considéré comme un des traits les plus essentiels de l'affection. Le tableau suivant montre l'âge respectif des malades dans les trois formes d'anémie érythroblastique: 1°) avec faciès mongoloïde parfait (type COOLEY); 2°) avec faciès mongoloïde incomplet (anémie des géophages); 3°) la forme des nourrissons (*Tableau D*).

Le sexe n'a aucune espèce d'importance. La maladie atteignant indifféremment l'un ou l'autre sexe.

Le caractère racial: il est capital à tel point que certains auteurs ont désigné la maladie par des noms tels que: *racial anemia*, *méditerranéan disease* ou *thalassemia* (WHIPPLE et BRADFORD). Cette prédilection de l'affection de frapper uniquement jusqu'ici, certaines populations occupant la région de la Méditerranée Orientale est vraiment remarquable. En effet, la maladie ne se voit guère que sur des enfants dont les parents sont d'origine italienne, grecque et syrienne. A propos de cette dernière il est nécessaire de faire la remarque suivante: lorsqu'on passe en revue toute la littérature relative à l'anémie érythroblastique, on s'aperçoit que les cas décrits sur des enfants issus de parents syriens sont fort peu nombreux; il n'en existe au juste que deux observations: celle de COOLEY, concernant un enfant âgé de deux ans et demi, l'autre des auteurs argentins CASABON et KREUTZER, concernant deux frères albinos âgés de 4 et de 14 mois.

TABLEAU D

ANÉMIE ÉRYTHROBLASTIQUE AVEC FACIES MONGOLIEN PARIENT (TYPE COOLEY)		DATE DE L'EXAMEN RADIOLOGIQUE	ÂGE	ORIGINE	APPARITION FAMILIALE	ÉVOLUTION	ALTÉRATIONS OSSEUSES DU CRÂNE	NOMBRE DES GLOBULES BLANCS	NOMBRE DIÉTÉRIAS ET GLOBULES BLANCS	RÉSISTANCE DES GLOBULES ROUGES	GROUPE SANGUIN	CARACTÈ- RES MOR- PHO- LOGI- QUES	OBSER- VATIONS
N°	Nom du malade											Facies mongolien	Facies mongolique
A. 1	Paylidou	♀	1-3-37	4 ans	P. Smyrne M. Tinos			26.000	19	3,6-2,0	4	+	+
2.	Kalambakia	♀	28-11-36	3 ans 1/2	P. Trikala M. Céphalonie		H +	31.500	19	3,6-2,0	2	+	+
3.	Sigala	♀	1935	5 ans	P. Paros		H +++ Str.	26.000	57		2	+	+
4.	Chalzi	♀	10-7-36	9 »	M. Smyrne P. Thèbes	Morte		11.400	16	3,4-1,8	2	+	+
5.	Verouchis	♂	31-3-36	14 »	M. Salamis Carystos		II ++	15.600	12	3,4-2,6	-	+	+
6.	Lyberopoulou	♀	2-12-35	7 »	Péloponèse	4 frères	H +++ Str.	16.400	18	3,8-2,0	2	+	+
7.	Paizanos	♀	23-11-35	1 »	Corfou			21.200	16	3,0-2,0	-	+	+
8.	Kordokouli	♀	16-12-35	11 »	Kea		H +	4.800	11	3,8-2,2	-	+	+
9.	Dimitriou	♂	7-8-35	5 »	Epire	2 frères	H +	19.600	39	3,8-2,4	2	+	+
10.	Issari	♀	18-9-35	12 »	P. Thèbes		H +++	9.700	50	3,8-2,4	4	+	+
11.	Valvis	♂	15-4-36	3 ans 1/2	M. Chalkis P. Smos		II +	11.100	26	3,4-2,0	4	+	+
12.	Perivolaraki	♀	10-8-35	21 ans	M. Smyrne Crète	tante et niece						+	-
13.	Perivolaraki	♀	10-8-35	23 »	Crète							+	-
14.	Michélakis	♂	5-1-36	16 »	Crète	Morte	H ++	19.700	16	3,4-2,0	4	+	-

P = père. M = mère. H = épaississement. Str = striations.

TABLEAU D (suite)

ANÉMIE ÉRYTHROBLASTIQUE SANS FACIES MONGOLIEN (ANÉMIE DES GLOPHAGES)		DATE DE L'EXAMEN RADIOLOGIQUE	AGE	ORIGINE	APPARITION FAMILIALE	ÉVOLUTION	ALTÉRATIONS OSSEUSES DU CRÂNE	NOMBRE DES GLOBULES BLANCS	NOMBRE D'ÉRYTHROCYTES SUR 100 GLOBULES BLANCS	INSTANT DES GLOBULES ROUGES	GROUPE SANGUIN	CARACTÉ- RIS- TIQUES PHYSIO- LOGI- QUES	OBSER- VATIONS
N°	Nom du malade											Facies mongolien	Facies non-mongolien
B. 15.	Patinioli	18-10-35	13 ans	Zia			H +	5 800	33	3,8-2,0	4	-	-
16.	Charalambou	15-9-36	7 »	Agrinion			H + E. D.	17 000	20	3,2-2,0	4	-	-
17.	Pampouli	15-9-36	4 »	P. Constantinople	2 sœurs		O	32 800	80	2,8-2,0	2	-	-
18.	—	15-9-36	7 »	M. Smyrne	—		peeds = osteoporose E. D.	8 700	2	3,2-2,0	4	-	-
19.	Angonakis	26-3-37	8 »	P. Crète	—		H +	11 000	14	3,2-2,0	4	-	-
20.	Dragatakis	15-7-36	4 »	M. Attique Crète		Mort		14 400	21			-	-
21.	Gots	15-7-36	6 »	Chalkis		Amélioration	H + E. D.	13 100	18	3,4-2,0	4	-	+
22.	Maissis	—	1 an 12	Crète	2 frères		H + E. D.	22 400	28	3,2-2,4	4	-	-
23.	—	1-9-36	5 ans	P. Smyrne	—	Mort	H + E. D.	23 300	4	3,2-2,0		-	-
24.	Zacharaki	1-9-36	5 ans	M Constantinople								-	-
25.	Kapouda	1935		Aidinon			E. D.					-	+
ANÉMIE ÉRYTHROBLASTIQUE CHEZ LES NOURRISSONS													
C. 26.	Manis	16-9-36	20 mois	P. Aidinon		Mort 11-36		16 800	34	2,8-2,0	2	-	-
27.	Christodoulou	28-8-36	6 »	M. Rhodes	4 enfants	»		40 000	18	3,2-1,8	2	-	-
28.	Souli	13-10-36	5 »	Naupacte	2 enfants	»		20 000	70	3,4-2,0	4	-	-
29.	Skouloudi	14-10-36	7 »	Zante				26 700	15	3,6-2,0	3	-	-
30.	Papaïkolau	4-1-36	15 »	Crète		Mort		76 750	112	3,4-2,0	4	-	-
31.	Marnaki	27-2-36	11 »	Argos		Morte		40 750	60		4	-	-
32.	Mamarelli	10-10-35	5 »	Céphalonie	2 enfants	Morte		19 600	35			-	-
33.	Karamanos	15-4-37	3 ans 12	Doris		Morte		59 800	188	3,6-2,0	4	-	-
34.	Dimitriou	28-10-35	11 »	Pyrgos	Frère du malade n° 9	Mort	H + Str.	14 900	36	3,6-2,2	2	-	-
35.	Sylaki	1937	3 »	Epire		Mort		22 800	87	3,4-2,0		-	-
				P. Cypre								-	-
				M. Naxos								-	-

P = père. M = mère. H = épaississement. Str = striations.

Pour ce qui concerne le cas de COOLEY, l'erreur de son origine a été reconnue par l'auteur dans une publication ultérieure et il s'agissait en réalité d'un enfant d'origine grecque. Quant aux cas des auteurs argentins, il est difficile de dire qu'il s'agit d'anémie érythroblastique ; le faciès mongoloïde, l'examen radiologique et la résistance globulaire ne sont pas mentionnés dans un cas (enfant de 14 mois), dans l'autre, où l'examen radiologique a été pratiqué, les altérations osseuses n'ont rien de caractéristique, comme il fallait s'y attendre étant donné l'âge de l'enfant (4 mois). La résistance globulaire qui seule pouvait nous renseigner d'une façon absolue sur la véritable nature érythroblastique de ce cas, n'est pas rapportée et nous pouvons dire avec certitude qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas un seul cas typique d'anémie type Cooley observé sur des enfants d'origine syrienne ; ce fait est d'ailleurs conforme avec l'absence totale de cas identiques décrits en Syrie.

De même, le cas décrit par BATY et ses collaborateurs sur un enfant arménien avec résistance globulaire augmentée, nécessite une vérification de son origine réelle. A cette occasion, il est intéressant de faire remarquer, que malgré le grand nombre de familles arméniennes (réfugiées) établies à Athènes, aucun cas n'a été observé sur elles. Des cas autochtones n'ont pas encore été décrits en Arménie. Quoiqu'il en soit, tous les autres cas décrits aux deux Amériques et en Europe, concernent uniquement des enfants d'origine italienne et grecque.

Il paraît étrange, que les cas décrits en Amérique du Nord sur des enfants d'origine grecque soient si peu nombreux en comparaison à ceux observés sur des sujets d'origine italienne, tandis qu'un nombre considérable de malades est rapporté par un seul observateur en Grèce (CAMINOPETROS). A ce fait il n'existe qu'une seule explication, c'est que le nombre de Grecs établis en Amérique du Nord est de beaucoup inférieur à celui des Italiens. Quoiqu'il en soit, la maladie est fréquente en Grèce, où elle était jusqu'ici confondue avec des anémies secondaires telles que l'anémie chronique avec hépato-splénomégalie de nature paludéenne (cachexie palustre) dans laquelle existent aussi des déformations de la face et de l'infantilisme, et l'anémie de von JAKSCH-LUZET.

Le fait qu'un cas d'anémie érythroblastique a été décrit en Amérique sur un descendant d'émigré arménien d'une part et que d'autre part, sur les 36 malades atteints de cette affection il a été constaté que dans dix cas l'un ou les deux parents étaient originaires d'Asie Mineure, pose la question de l'exis-

tence de l'anémie chez les Turcs et en général chez les habitants de l'Asie Mineure. L'enquête parmi ces habitants va probablement contribuer à l'explication de l'apparition raciale de la maladie; les Turcs appartiennent en effet à un peuple issu du mélange de la race mongole et de la race alpine, comme d'ailleurs d'autres peuples habitant l'Asie Mineure (Kirghiz, Turcomans, Tatars, etc.); car, il est possible de supposer que l'anémie érythroblastique est introduite dans les pays de la Méditerranée Orientale, d'une autre région dans laquelle préexistait un foyer de la maladie (Mongolie). L'exemple d'autres affections raciales et héréditaires, qui sont susceptibles de s'étendre sur un autre peuple par l'intermédiaire des porteurs malades ou en apparence sains, comme c'est le cas dans l'anémie érythroblastique, permet une telle supposition. D'autre part, la présence de l'œil mongolique observée dans plusieurs cas sur des malades avec faciès mongoloïde complet et dans quelques cas sur des malades sans ce faciès et des caractères mongoliens constatés chez leurs parents, plaide en faveur de cette hypothèse.

De même, l'apparition de la maladie dans des régions de l'Europe du Nord est possible par le fait de l'existence de porteurs d'éléments pathologiques cachés et héréditaires de l'anémie (CAMINOPETROS). Ces porteurs d'éléments morbides unis à des individus sains transmettent la maladie à leurs descendants et peuvent ainsi créer un foyer dans une autre région. D'autre part, si le mélange avec la race mongole joue dans l'étiologie de l'affection, il ne faut pas oublier que des tribus mongoles, d'après les données de l'anthropogéographie, ont parcouru à plusieurs reprises l'Europe Orientale. Enfin, la recherche de la maladie parmi les races appartenant au rameau mongolique (Chinois, Indo-Chinois, Japonais) serait d'une importance capitale et aiderait à comprendre l'étiologie de cette curieuse affection.

Le caractère familial a été constaté dès les premières observations de COOLEY. Cet auteur malgré la fréquente apparition de la maladie sur des membres d'une même famille, a exclu l'hérédité du fait que les malades meurent généralement tôt avant leur puberté et parce que leurs parents ne présentent aucun symptôme pathologique apparent. Pour expliquer l'apparition familiale et raciale de l'affection, COOLEY a admis qu'elle pouvait exister à l'état de diathèse latente chez des individus sains.

L'hématologiste viennois LEHNDORFF, admet aussi l'hypothèse d'un état latent de diathèse hématique à l'exemple de la

spasmophilie, lymphatisme, etc..., maladies à apparition également familiale et se base surtout sur le fait que quelquefois la maladie se manifeste tardivement malgré l'anomalie congénitale des organes hématopoïétiques.

L'étude du tableau D nous montre que sur 32 familles avec plusieurs enfants, cinq fois la maladie fut constatée sur deux enfants, une fois sur trois et deux fois sur quatre.

Le caractère héréditaire: il a été démontré récemment par J. CAMINOPETROS qui a mis en évidence des éléments morbides cachés et la maladie elle-même chez les parents et en général les ascendants des malades.

Les premières observations de la maladie chez des ascendants des malades, rapportées par lui concernent quatre familles et chez l'une d'elles la maladie fut trouvée à trois générations successives.

1°) La première comprend deux frères atteints d'anémie érythroblastique, âgés de 5 ans et de onze mois. De plus, la maladie est signalée chez un frère paternel et chez deux sœurs de la grand'mère paternelle; enfin, l'affection a été transmise à trois générations par une autre sœur de la grand'mère, saine en apparence et par son aînée de 20 ans. Parmi les six enfants de cette dernière, deux sont morts d'anémie à l'âge de 8 et 16 ans. Un fils, l'aîné parmi les enfants ayant survécu, sain en apparence a eu trois enfants dont deux sont morts d'anémie au cours de leur seconde enfance, enfin la troisième, une fille, avait eu quatre enfants, dont l'aîné âgé aujourd'hui de 9 ans, est atteint d'anémie érythroblastique et présente un aspect mongoloïde net (fig. 2).

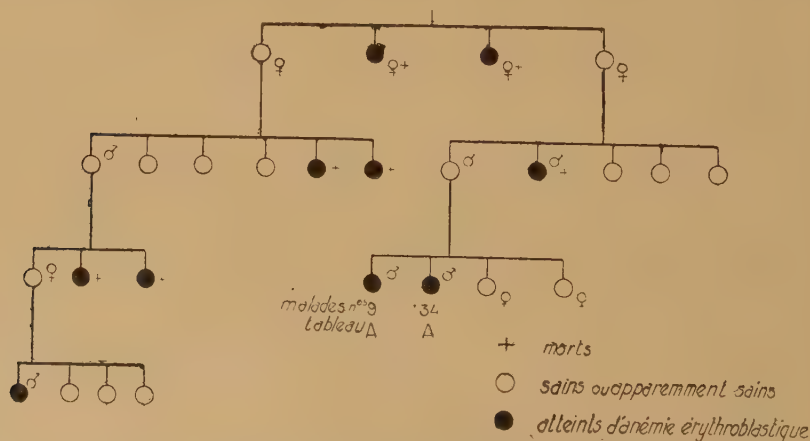


Fig. 2. — Des cas d'anémie érythroblastique chez les ascendants et les collatéraux de deux frères malades (n° 9 et n° 34 du tableau D.)

2°) Dans cette deuxième observation, la maladie a été constatée chez une sœur maternelle et une autre paternelle du malade âgé de 21 ans et originaire de Crète.

3°) Dans la troisième il s'agit également d'un malade originaire de Crète, âgé de 8 ans, et du fils de sa sœur atteint comme lui d'anémie érythroblastique (fig. 3).

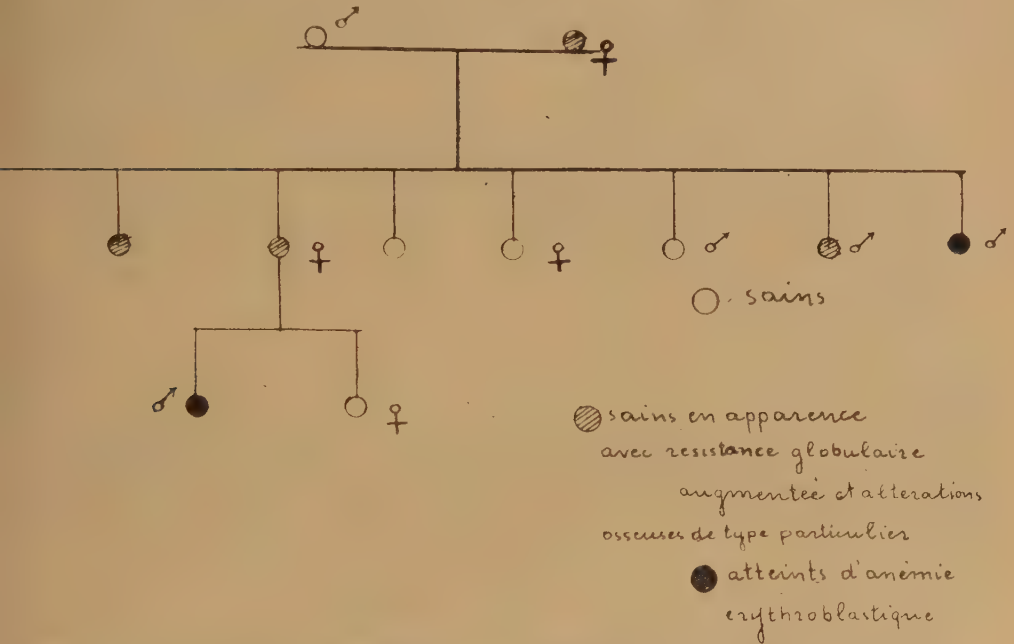


Fig. 3. — Cas d'anémie et d'augmentation de la résistance globulaire chez des ascendants et collatéraux des malades

4°) Enfin dans la quatrième six frères du père d'un malade âgé de trois mois et demi sont morts d'anémie pendant la première et la seconde enfance.

Pour la première fois aussi, J. CAMINOPETROS a constaté l'existence d'éléments pathologiques parmi les ascendants et collatéraux apparemment sains des malades. Il a trouvé chez ceux-ci les caractères essentiels de la maladie, c'est-à-dire l'augmentation de la résistance globulaire et les altérations du crâne de type particulier. Chez les parents et les frères des malades, on peut de plus observer des caractères somatiques anormaux: du gigantisme ou plus fréquemment des déformations de la face rappelant le faciès mongoloïde des malades.

L'augmentation de la résistance globulaire est en général très nette; moins accusées sont les altérations des os du crâne décelées par l'examen radiologique; elles consistent généralement



Fig. 4. — Lésions osseuses chez les parents des malades. Radiographie du crâne du père du nourrisson N° 29 du Tableau D, mort d'anémie érythroblastique. Remarquer la destruction symétrique de la table externe aux deux bords du pariétal et les lésions sous forme d'empreintes digitales formant un réseau étendu sur toute la voûte du crâne.

en un épaississement poreux des os pariétaux et frontaux. Sur la radiographie de profil du crâne des parents ou des collatéraux des malades on observe souvent aux deux extrémités du pariétal des striations assez profondes, perpendiculaires à la table interne avec destruction de la table externe de la diploë, rappelant l'image en brosse du crâne des malades dans les cas très avancés. Ces éléments sont trouvés constamment parmi les parents et les collatéraux des malades du côté du parent présentant les éléments morbides.

Dans quelques cas on observe une bande de tissu osseux compact, correspondant à la suture fronto-pariétale et arrivant jusqu'à la base du crâne. Nous allons retrouver cette image chez les malades à faciès mongoloïde, porteurs d'un épaississement poreux énorme des os pariétaux et du frontal. Des recherches faites systématiquement chez tous les parents et collatéraux des malades, il résulte que de deux éléments morbides, l'augmentation de la résistance globulaire se retrouve constamment parmi les parents et les frères, sains en apparence, des malades. Dans deux cas, cette augmentation fut trouvée chez les deux parents à la fois; or, il s'agissait de très proches parents. Dans un cas elle fut trouvée parmi les membres sains de deux générations successives de la famille d'un malade (voir fig. 3). Fait important, ces éléments morbides sont toujours sans exception trouvés chez les collatéraux des malades, qui sont du côté du parent porteur de ces tares, ce qui prouve que ces éléments pathologiques sont transmissibles héréditairement (CAMINOPETROS). Cette propriété ne peut s'expliquer que par l'existence d'une altération constitutionnelle et héréditaire de l'hématopoïèse, qui se transmet probablement sous le type de caractère récessif, suivant la loi de MENDEL.

A notre époque une autre maladie constitutionnelle, l'ictère hémolytique familial, par sa transmission sous le type de caractère dominant a fait monter sa fréquence à 20 % dans plusieurs régions de l'Europe. Pour la même raison, l'anémie des nègres à hématies falciformes, affections également raciale et familiale, d'après les travaux de COOLEY et LEE se rencontre aujourd'hui dans une proportion de 7,5 % chez les nègres de l'Amérique du Nord.

Des faits analogues d'existence de tares chez les ascendants des malades ont été rapportés par NAEGELI dans deux observations (1); dans l'une il s'agit d'anémie à hématies falciformes

(1) in Pehu Trillat, Noël et Mlle Moisesco. Les érythroblastoses du nouveau-né à type familial. Revue française Ped. T. 10, No 4 1934.

constatée chez le père d'un nouveau-né atteint d'ictère grave familial, dans l'autre d'ictère hémolytique familial avec augmentation de la rate, du foie et divers stigmates somatiques chez la mère d'un autre nouveau-né atteint également d'ictère grave. Enfin le cas d'une femme, âgée de 36 ans, qui mariée deux fois a eu tous ses enfants du second mariage au nombre de six, atteints de la même affection grave du nouveau-né, tandis que tous ceux du premier étaient sains et normaux, vient comme argument à l'appui de l'hypothèse de la transmission héréditaire de la maladie.

Pathogénie. — Pour expliquer la pathogénie de l'anémie, COOLEY a émis l'hypothèse qu'elle dépend d'une défectuosité congénitale, qui provoque la production de globules rouges de structure imparfaite, détruits avec une rapidité anormale dans la circulation. Cette structure imparfaite des globules rouges peut résulter d'un trouble morbide de la moelle osseuse ou d'un défaut de métabolisme qui empêche la moelle de recevoir les matériaux nécessaires pour son fonctionnement (production de briques sans paille). La destruction exagérée des globules rouges dans la circulation est l'effet plutôt d'une exagération du processus normal de la fragmentation que d'une influence de la rate comme dans l'ictère hémolytique. La phagocytose d'un grand nombre de fragments de globules rouges détruits peut être en rapport avec le dépôt de pigment dans les organes hématopoïétiques (foie, rate, etc.) constaté par WHIPPLE ».

Pour WHIPPLE et BRADFORD « l'image de la moelle ressemble plutôt à celle de l'anémie pernicieuse et pourrait aussi être expliquée comme étant due à un défaut de quelque chose inconnue actuellement. Le dépôt de pigment est extrême, mais des anomalies identiques moins visibles peuvent être observées dans d'autres cas et comme dans l'hémochromatose elles suggèrent quelque défaut fondamental ou une altération dans le processus normal de l'élaboration pigmentaire dans le corps. Les altérations osseuses nous font plutôt penser à une perturbation de métabolisme de nature fondamentale, comme dans le scorbut ou l'acromégalie, qu'à une adaptation réactionnelle à l'hyperplasie de la moelle. On peut penser que toutes ces trois anomalies (médullaire, pigmentaire, osseuse) sont rapprochées et dues à un défaut héréditaire, que cause cette altération fondamentale du métabolisme intermédiaire durant la croissance... »

Enfin pour LEHDORFF, dont nous avons exposé ailleurs les idées sur la nature de l'anémie érythroblastique et des érythroblastoses en général, la production démesurée d'érythroblastes

et leur persistance dans la circulation « ne dépend ni d'une augmentation de l'appel dans la circulation, ni d'une tendance réparatrice exagérée, mais c'est la manifestation d'une érythropoïèse altérée par mutation ». L'érythroblaste (globule rouge nucléé à protoplasma basophile) n'est pas, comme le fait remarquer LEHDORFF l'indice d'une régénération sanguine réparatrice de l'anémie, mais c'est une cellule anormale dont la vulnérabilité donne l'anémie; c'est une altération spéciale constitutionnelle du parenchyme érythropoïétique, qui a tendance à former des globules rouges non mûrs.

L'érythroblaste serait donc dans ce cas un élément fragile se détruisant vite et incapable par conséquent de continuer son évolution dans le sang périphérique pour donner finalement l'érythrocyte sans noyau. Or, si dans certains cas d'anémie érythroblastique (forme de début, forme du nourrisson) l'examen hématologique montre une érythroblastose nette avec rares éléments polychromatophiles et oxyphiles dans le sang et la moelle osseuse, il est par contre des cas (formes chroniques, formes de l'adulte), où ces cellules se rencontrent dans une proportion assez élevée et quelquefois même, comme dans le cas de cet adulte de 22 ans, ils constituent les seuls éléments anormaux présents dans le sang. Quelle est la nature de ces formes d'hématies nucléées? Il est permis de supposer que dans ces cas d'anémie, qui s'accompagnent en général d'hypoglobulie intense, la moelle osseuse malgré sa déviation constitutionnelle n'a pas perdu totalement ou définitivement sa propriété normale de répondre à la destruction exagérée de globules rouges, qui dans le cas d'anémie de COOLEY est évidente du fait de l'énorme fragmentation globulaire. D'ailleurs les cas chroniques à évolution très lente durant parfois de longues années et surtout les formes de l'adulte ne témoignent-ils pas de la moindre intensité du processus morbide et par conséquent d'une moelle moins touchée et par là plus apte à répondre à la cause de l'anémie? Si nous ajoutons à cela que c'est surtout dans ces formes que l'on rencontre dans le sang des hématies polychromatophiles, à granulations basophiles ou azurophiles, à corps de Jolly et anneaux de Cabot nous comprenons mieux encore que tous ces éléments y compris les réticulocytes et les hématies nucléées polychromatophiles et orthochromatiques sont bien l'indice de l'activité médullaire compensatrice de l'anémie. En d'autres termes il est nécessaire de distinguer dans cette affection très complexe qu'est l'anémie érythroblastique deux processus bien opposés bien que de même nature: 1° le processus

érythroblastique essentiel constituant le substratum de la maladie et comprenant la production et la mise en circulation permanente d'érythroblastes biologiquement anormaux et déviés de leur fonction physiologique, très vulnérables et voués à la disparition rapide par lyse ou phagocytose ; 2° Le processus normo-érythroblastique physiologique plus ou moins marqué suivant les cas et dont le but est essentiellement réparateur de l'anémie.

Par le premier caractère l'anémie de Cooley s'apparente donc aux érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né, par le second caractère elle se rapproche de l'ictère hémolytique familial et de l'anémie à cellules falciformes des nègres.

Toutefois, il est nécessaire de faire remarquer que, si la réaction de Hymans Van Den Bergh du sérum est indirectement positive dans toutes ces trois maladies, traduisant un processus hémolytique, par contre le mécanisme de l'hémolyse est très différent. Dans l'ictère hémolytique familial l'hémolyse est le résultat de la fragilité globulaire excessive mise en évidence par l'examen de la résistance des hématies aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium et le rôle de la rate est manifeste, car son ablation amène sinon la guérison absolue, du moins l'amélioration considérable et prolongée de la maladie. Dans l'anémie de Cooley, l'hémolyse est le résultat de la fragmentation globulaire exaltée et non d'une fragilité spéciale du globule rouge, ainsi que le démontre l'augmentation nette de la résistance globulaire dans ces cas d'anémie ; cette fragmentation explique en même temps la mise en liberté du pigment hématique et sa transformation en pigments biliaires et suivant la conception de COOLEY la phagocytose, d'ailleurs très active, d'un grand nombre de globules rouges ainsi fragmentés peut être en rapport avec le dépôt de pigment dans presque tous les viscères, constaté par WHIPPLE et BRADFORD. Ajoutons, enfin, que le rôle de la rate est entièrement passif et secondaire et n'a aucune influence sur la fragmentation des globules rouges ; le seul fait frappant de la splénectomie est l'augmentation très marquée du nombre des hématies nucléées et spécialement des érythroblastes ; ceci se conçoit aisément étant donné que la rate est le lieu de destruction normal des globules rouges. D'ailleurs, ce rôle de la rate ne tarde pas à être suppléé par d'autres organes riches en éléments réticulo-endothéliaux et la splénomégalie est généralement remplacée par l'augmentation énorme du foie.

SYMPTOMATOLOGIE

A) ETUDE CLINIQUE.

Signes de début. — Le début de l'affection est généralement très précoce. Dès les premiers jours on observe une fièvre élevée qui évolue le plus souvent par des accès de quatre à huit jours de durée et quelquefois plus, entrecoupés par des longs intervalles d'apyrexie. Dans d'autres cas, la fièvre revêt le type ondulant ou récurrent et dans les cas graves devient continue (fig. 5, 6, 7, 8). En somme la marche de la fièvre n'est pas différente de celle des cas d'ictère hémolytique familial. Son origine est probablement la même, c'est-à-dire toxique, liée à la mise en circulation d'albumines globulaires, qui proviennent de la destruction massive des hématies. Pendant les accès de fièvre le nombre des érythroblastes et la quantité de bilirubine présentent de grandes oscillations. Par contre, à l'inverse de ce qui s'observe dans l'ictère hémolytique, on ne voit pas d'augmentation du volume de la rate pendant l'accès fébrile, suivi de diminution au moment de l'apyrexie (rate en accordéon).

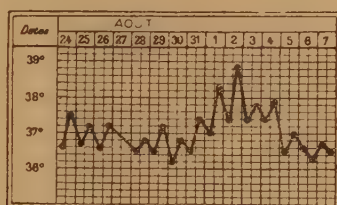


Fig. 5. — Courbe thermique du malade n° 22 du Tableau D, atteint d'anémie érythroblastique à faciès mongoloïde incomplet (anémie des géophages). Fièvre de type ondulant.

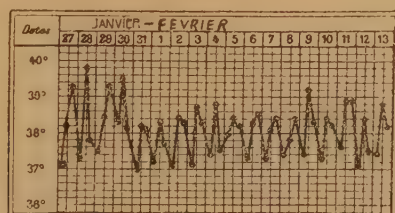


Fig. 6. — Courbe thermique de la malade n° 15 (anémie des géophages). Fièvre continue avec accès vespéraux.

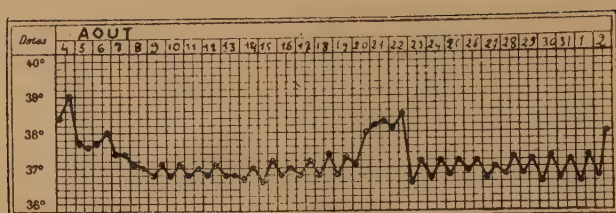


Fig. 7. — Anémie érythroblastique avec globules rouges falciformes de type incomplet. Fièvre de type récurrent.

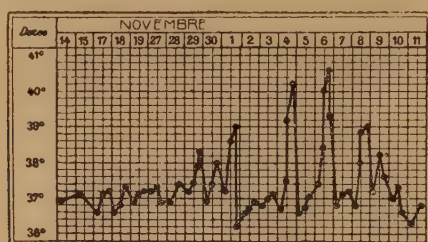


Fig. 8. — Anémie érythroblastique (type Cooley). Malade n° 10 du tableau D. Accès de fièvre de type intermittent.

Le second symptôme également précoce et constant, apparaissant vers la fin du premier mois, est l'augmentation du volume de la rate, qui va de pair avec celle du foie. Toutefois l'augmentation de ce dernier organe n'atteint jamais le degré énorme de la splénomégalie. Des augmentations du volume de la rate atteignant ou dépassant largement l'ombilic sont des constatations fréquentes dans l'anémie érythroblastique. Dans les cas très avancés de la maladie, elle peut même envahir la moitié droite de l'abdomen. La rate est dure, lisse à bords nets et tranchants, régulière et gardant ses contours normaux. Sa palpation n'est pas douloureuse et est extrêmement facile même chez le nourrisson étant donnée la minceur excessive de la paroi abdominale du fait de l'amaigrissement considérable, ce qui donne l'impression que l'on palpe la rate à travers une étoffe élastique. Dans les cas chroniques et à la phase terminale l'augmentation du volume de la rate est telle qu'elle atteint la crête iliaque et quelquefois même elle s'enfonce dans le petit bassin. On imagine les troubles de compression que cela peut engendrer. En effet la constipation est fréquente dans ces cas et prend la place de la diarrhée habituellement observée. C'est dans ces cas malheureux que l'on a tenté de soulager les enfants par la splénectomie (COOLEY).

L'hépatomégalie, ainsi que nous venons de le dire, n'est dans aucun cas comparable à la splénomégalie. Le foie dépasse généralement les fausses côtes de deux à trois travers de doigts. Il est dur mais beaucoup moins que la rate, lisse, régulier, à bords nets et mous, non douloureux.

L'augmentation du foie et de la rate donne aux petits malades un habitus très caractéristique. L'énorme proéminence du ventre, conséquence de cette augmentation, fait contraste avec l'extrême maigreur des autres parties du corps. Les membres sont grêles et le thorax étroit. Par contre la tête est déjà énorme, mal soutenue par un cou faible et amaigri, que les enfants cherchent à soulager en rejetant la tête de côté ou en l'appuyant sur le corps de la personne qui les porte.

Vers la fin du deuxième mois apparaît un autre symptôme, la pâleur des téguments qui est surtout marquée à la face. Au début c'est une pâleur cireuse blanche, plus tard, avec les progrès de l'anémie il s'y ajoute un teint subictérique (fig. 9), variant



Fig. 9. — Anémie érythroblastique type Cooley. Malade n° 8 du tableau D. ;
œil mongolique typique. Faciès mongoloïde parfait.

seulement d'intensité pendant les accès fébriles. Tous ces phénomènes sont généralement accompagnés de troubles intestinaux, habituellement de la diarrhée. Nous devons immédiatement faire remarquer que tous ces symptômes, malgré le début précoce de la maladie ne suffisent guère pour distinguer l'affection des autres anémies secondaires de nature exogène ou endogène de la première enfance; ce n'est que plus tard, ordinairement vers la fin de la première année, qu'un symptôme d'une très grande valeur diagnostique apparaît: *le faciès mongoloïde*.

Signes propres à la période d'état. — Ce sont le *faciès mongoloïde*, le *retard de la croissance* et l'*hypogénitalisme*.

Le faciès mongoloïde est dû en partie à la coloration jaunâtre de la peau mais surtout aux déformations particulières de la face. Elles consistent en une saillie nette des os du front, des pommettes et des os malaïres en même temps qu'à un affaissement de la racine du nez et un élargissement très prononcé de la mâchoire supérieure, spécialement à sa partie inférieure de sorte que les lèvres sont écartées laissant à découvert les dents antérieures. La face apparaît aplatie et élargie, les narines dilatées, le nez raccourci. Le crâne est augmenté de volume dans toutes les dimensions, les bosses frontales et pariétales sont évidentes et la présence d'un sillon sagittal détermine l'aspect du *crâne natiforme*.

Dans quelques cas on peut observer d'autres déformations non moins caractéristiques, qui peuvent passer inaperçues. Ce sont le repli de la paupière supérieure (épicanthus) et l'obliquité de la fente palpebrale, rappelant l'œil mongolique, caractère réel de la race jaune (CAMINOPETROS). Les déformations des os de la face, jointes à l'œil mongolique, donnent aux malades une physionomie spéciale ressemblant à celle des mongoles et en général des individus de la race sino-mongolique, mais différent d'elle par l'asymétrie de ces déformations. De même cet aspect diffère de celui de l'idiotie mongoloïde, laquelle présente également l'épicanthus et l'obliquité de la fente palpébrale, mais les dimensions de la tête sont plus petites que normalement (hypoplasie) et la tête est régulière et arrondie, de plus la face n'est pas colorée. Le faciès mongoloïde des malades est définitivement constitué vers la fin de la deuxième année.

Des traits mongoloïdes assez esquissés existent aussi chez les parents et les frères des malades, de sorte que leur ressemblance avec ces derniers est évidente (CAMINOPETROS).

La présence de l'œil mongolique chez les malades et des caractères mongoliens chez leurs parents est, ainsi que nous le

verrons plus tard, d'une importance capitale pour l'étiologie du faciès mongoloïde des malades atteint d'anémie érythroblastique.

Le retard de la croissance est très apparent chez les malades de la seconde enfance. Leur taille est généralement très inférieure à celle qui correspond normalement à leur âge. Les membres inférieurs sont plus courts et atrophiques et le périmètre du thorax est petit. Le contraste est ici plus net entre les dimensions énormes de la tête et le développement défectueux du corps. C'est à ce retard de croissance particulier que LEHDORFF a donné le nom d'infantilisme hématisque par analogie à d'autres états d'infantilisme splénique, intestinal, hépatique, rénal, etc. Enfin l'infantilisme est accompagné d'hypogénitalisme d'un degré élevé, aussi bien chez les garçons que chez les filles.

Mais à cet état de déficience physique nous devons opposer, contrairement à ce qui s'observe dans l'idiotie mongoloïde, l'état mental parfait des malades. Les facultés intellectuelles d'attention, de compréhension, d'idéation, sont non seulement normales, mais même dans certains cas, spécialement chez les grands enfants et adolescents de beaucoup supérieures à celles correspondant à leur âge. A côté de tous ces symptômes constants et caractéristiques de l'affection il en existe d'autres qui, bien que fréquents, n'ont rien de particulier à cette affection. Ce sont l'asthénie extrêmement prononcée, l'anorexie, l'intolérance pour les aliments, la diarrhée fréquemment observée surtout chez les nourrissons et la constipation. Les troubles circulatoires avec dilatation cardiaque, souffles systoliques et l'hyposystolie, sont des symptômes, qui apparaissent plus tardivement et précèdent l'issue fatale, qui survient, si le malade n'a pas été déjà emporté par une maladie aiguë, dans un état d'asystolie avec œdèmes et dyspnée tels qu'ils dépassent même ceux de l'asystolie classique. Enfin l'hypochlorhydrie et rarement l'achylie gastrique complète ont été rencontrées dans plusieurs cas (COOLEY, WHIPPLE, BATY). L'analyse des urines ne montre rien de spécial, excepté la présence en quantité élevée d'urobiline et urobilinogène (2,3 % mg. dans un cas, au lieu de 0,35 % mg. FANCONI). Les matières fécales sont aussi riches en stercobiline.

B) ETUDE HEMATOLOGIQUE.

Globules rouges. — La première chose qui frappe l'attention de l'observateur qui examine un frottis de sang d'anémie éry-

throblastique, est l'érythroblastémie. La présence d'érythroblastes (1) dans le sang circulant est un caractère essentiel de la maladie. Leur nombre varie d'un malade à l'autre, de quelques centaines à plusieurs milliers par m/mc. et il est également variable chez le même sujet au cours de l'évolution de la maladie. Par des examens de sang, répétés à des courts intervalles réguliers, on constate que le nombre des érythroblastes subit des oscillations dont le point culminant coïncide avec les crises érythroblastiques, qui accompagnent généralement les exacerbations thermiques et qui durent comme elles souvent plusieurs jours. Pendant ces crises et quelquefois en dehors d'elles, il est fréquent d'observer des érythroblastes en mitose avec deux noyaux bien isolés dans une même cellule allongée. Une autre constatation méritant d'être soulignée et qui tombe facilement à la vue est la différence dans la grandeur et la forme des érythroblastes. Leur diamètre dépasse généralement celui des globules rouges, et chez un grand nombre de ces éléments, les contours sont mal délimités, irréguliers et de forme polygonale (*érythroblaste polygonique*). Ce dernier fait montre que l'extrême aniso-poikilocytose, que nous verrons à propos des globules rouges, existe également parmi les hématies nucléées. Ces éléments subissent une forte augmentation après la splénectomie (COOLEY, BATY et autres) pouvant atteindre le la splénectomie (COOLEY, BATY et autres) pouvant atteindre le à côté des érythroblastes on trouve de rares mégalo-blastes à protoplasma très basophile.

En dehors de ces éléments, prédominant surtout à la période initiale de l'affection, on observe d'autres éléments rouges nucléés dont la teinte du protoplasme et l'état du noyau forment tout une gamme allant depuis l'érythroblaste jeune nucléolé jusqu'au normoblaste à protoplasma oxyphile. Parmi ces derniers il n'est pas rare d'observer des stades successifs de la disparition du noyau. De même, les hématies polychromatophiles, à corps de Jolly, à anneaux de Cabot, à granulations basophiles ou azurophiles sont fréquentes, spécialement dans les formes avancées de la maladie. Les hématies granulo-reticulo-filamenteuses, mises en évidence par le bleu de Sabrazès ou le bleu de crésyl, existent dans une proportion qui varie de quelques unités à 20 %, leur nombre augmentant après la splénectomie.

(1) Nous donnons au nom érythroblaste sa signification réelle, c'est-à-dire d'hématie nucléée à protoplasma basophile. D'ailleurs c'est à propos de la présence dans le foie et la rate de tels éléments, considérés comme « lymphoïdes » que Rautmann a donné le nom d'érythroblastose dans un cas d'anasarque foetoplacentaire.

L'anémie est constante. Légère et modérée au début, elle devient extrême à la période terminale, où elle peut descendre au-dessous de un million. Parallèlement le taux de l'hémoglobine diminue mais dans une proportion toujours supérieure à celle des globules rouges, ce qui permet de classer l'anémie dans le groupe des *anémies hypochromes*.

La distribution de l'hémoglobine à l'intérieur des hématies est irrégulière : à côté des globules rouges intensément et uniformément colorés, on en observe d'autres chez qui le pigment est réduit à un anneau mince disposé à la périphérie. La valeur globulaire est toujours inférieure à l'unité, bien que d'autres auteurs aient signalé des cas avec valeur globulaire supérieure à un (Koch et Shapiro, Pincherle, Paradiso).

Un autre fait, qui attire également l'attention à première vue, est l'extrême aniso-poikilocytose. Il n'y a, si l'on peut dire, pas deux éléments de dimensions et de formes égales ; à côté des microcytes de 2μ à 3μ de diamètre, il existe des macrocytes de 9μ à 12μ et même de mégaloctes supérieures à 15μ . Les formes en poire, en raquette, en biscuit et d'autres de dimension trop petite qui échappent à toute description, sont les plus fréquemment observées. Mais on n'observe jamais dans les cas typiques type Cooley, des formes en faucille (drépanocytes) caractéristiques de l'anémie à cellules falciformes des nègres. Dans un cas seulement des hématies falciformes de type incomplet en assez grand nombre, avec résistance globulaire très augmentée, ont été observées dans une forme spéciale de la maladie à faciès mongoloïde incomplet, par J. CAMINOPELOS parmi les nombreux cas rapportés par lui.

Globules blancs. — Le nombre des globules blancs n'est généralement pas très augmenté comme cela s'observe dans l'anémie de Von JAKSCH-LUZET. Leur nombre varie de 9.000 à 23.000. Si dans quelques cas le nombre de leucocytes est très supérieur à ce dernier chiffre, c'est qu'il est très difficile, sinon impossible, de différencier les éléments rouges nucléés en nombre considérable, des globules blancs dans une numération de ces derniers éléments. Dans un cas le nombre de globules blancs ainsi mesuré était de 59.800 par m/mc., celui des globules rouges nucléés de 188 pour cent leucocytes. Or, il est évident que le chiffre réel des globules blancs est inférieur à 10.000. Le nombre de leucocytes varie également dans de courts intervalles chez le même malade, mais ordinairement ce sont les polynucléaires qui sont augmentés ; dans quelques cas rares ce sont au contraire les lymphocytes qui prédominent.

La présence dans le sang de quelques rares formes granulocytiques jeunes (myéloblastes, myélocytes) est d'observation courante. De même des formes monocytiques probablement d'origine réticulo-endothéliale et des corps nucléaires déformés et étalés sont quelquefois observés dans le sang. L'existence en nombre assez grand de formes jeunes parmi les polynucléaires constitue un caractère particulier de la maladie (CAMINOPETROS). Ces cellules sont à deux noyaux réunis par un filament très fin. Ces formes de globules blancs décrites pour la première fois dans l'anémie érythroblastique par J. CAMINOPETROS était jusque là connue dans l'anémie pernicieuse (NAEGELI). Enfin on rencontre un assez grand nombre de métamyélocytes. Par contre, les grands mononucléaires se trouvent dans des limites normales. Le nombre et la forme des plaquettes sanguines sont également normaux. Toutefois dans les cas chroniques et à la période terminale de la maladie le nombre des hématoblastes, de même que celui des leucocytes diminue considérablement du fait de l'épuisement progressif de la moelle osseuse ; c'est alors qu'apparaissent les symptômes de diathèse hémorragipare (hémorragies diverses, purpuras, etc.) qui manquent habituellement dans la symptomatologie de l'affection.

L'analyse chimique des différents éléments du plasma sanguin ne montre pas de variations appréciables. Le taux du calcium, du phosphore et du glucose se trouve dans des limites normales (Ca: 8,5-10,8 m/mg. pour 100 cc.; P: 3,8-5,3 m/mg. pour 100 cc. WHIPPLE).

La cholestérinémie est variable (85 m/mg. à 148 m/mg. pour 100 cc.), mais les chiffres supérieurs à 100 m/mg. pour 100 cc. sont plus fréquemment observés. Enfin les variations du taux des autres constituants chimiques du sang (lipides, phospholipides, etc.) ne présentent pas un grand intérêt.

La réaction de BORDET-WASSERMANN est généralement négative. Cette réaction était positive dans un des cas de COOLEY. A cette occasion nous ferons remarquer que dans aucun des nombreux cas rapportés par J. CAMINOPETROS, cette réaction n'a été positive ni chez les malades ni chez leurs parents. Ce dernier fait doit donc suffire pour exclure toute relation de la maladie avec la syphilis. De même la cuti-réaction de PIROUET fut dans tous les cas négative.

Les épreuves pour l'évaluation du temps de saignement et du temps de coagulation n'ont pas montré des anomalies appréciables.

ciables. Dans les cas très graves chez le nourrisson nous avons quelquefois remarqué un certain degré d'irrtractilité du caillot. Le sérum est habituellement teinté, de coloration jaune, parfois jaune-verdâtre ou brunâtre. Cette coloration est due à l'augmentation de la quantité de bilirubine dans le sang mise en évidence par l'examen indirecte d'après la méthode d'Hymans Van Den Bergh.

Au moment des accès thermiques, pendant lesquels la destruction des globules rouges est plus grande, la quantité de bilirubine monte à des taux plus élevés, habituellement cinq et dix fois plus que normalement, comme cela s'observe dans l'ictère hémolytique familial.

La résistance globulaire. — L'importance de cette épreuve a été maintes fois mise en évidence dans presque toutes les parties de ce travail et l'on a également vue sa signification considérable et son rôle capital dans le diagnostic de l'affection. C'est qu'en effet, dans tous les cas d'anémie érythroblastique, l'augmentation de la résistance globulaire est un élément constant et toute exception doit mettre en doute le diagnostic de la maladie. L'hémolyse commence à peine à 3,8 % ou 3,6 % et est encore incomplète à 1 pour mille. Il y a des cas, où l'hémolyse est encore incomplète même dans l'eau distillée. Parmi les cas d'anémie érythroblastique, décrits par COOLEY (voir Tab. C'), la résistance globulaire fut trouvée diminuée dans deux cas seulement. Or, il a été démontré ultérieurement par ce même auteur que dans ces cas il s'agissait en réalité (dans un cas au moins) d'ictère hémolytique familial.

Dans les 36 cas d'anémie érythroblastique décrits par J. CAMINOPETROS, la résistance globulaire était très nettement augmentée dans tous les cas, où cette épreuve a pu être pratiquée.

De plus cette même épreuve permet de mettre en évidence des tares morbides cachées, chez les parents et collatéraux des malades atteints d'anémie érythroblastique (CAMINOPETROS). En effet la résistance globulaire, ainsi qu'il est dit au chapitre sur l'étiologie de l'affection, est toujours très augmentée chez l'un des parents et chez plusieurs membres de leurs familles, en

apparence sains. Par contre, elle est diminuée ou normale (DEBRÉ), mais jamais augmentée dans l'ictère hémolytique familial. Cet examen pratiqué dans des cas de splénomégalie chronique, Kala-Azar, paludisme, leucémie, syphilis congénitale ou dans des affections chroniques allergiques, comme la maladie vénérienne de Nicolas-Favre, fut toujours trouvée dans des limites normales (CAMINOPETROS).

Technique. — Pour la détermination de la résistance globulaire nous avons utilisé, dans les cas décrits par J. CAMINOPETROS, la technique en usage courant de Hamburger et Viola. En règle générale nous procédons à l'examen d'une part de sang total dès sa sortie de la veine au moyen d'une seringue parfaitement sèche, d'autre part de sang dépourvu de plasma. Pourtant il n'existe pas d'auto-agglutinines ou hémolysines dans le sérum des malades atteints d'anémie érythroblastique. C'est pourquoi nous préférons éviter l'addition de substances anti-coagulantes et le lavage des globules rouges avec de l'eau physiologique après centrifugation. En effet l'adjonction de substances chimiques telles que l'oxalate de potassium, les lavages avec de l'eau physiologique et la centrifugation des hématies sont des manipulations, qui agissent sur l'état physico-chimique de la cellule et on ne peut plus conclure de l'hémolyse « in vitro » à l'hémolyse « in vivo ».

Les solutions hypotoniques de chlorure de sodium utilisées sont comprises entre 5 p. 1.000 et 2 p. 1.000 et diffèrent entre elles de 0,2 p. 1.000.

En d'autres termes, nous préparons une série de 16 tubes dans lesquels les dilutions de chlorure de sodium sont progressivement décroissantes dans une proportion de 0,2 o/oo. Pour ce faire, nous utilisons une solution mère de chlorure de sodium chimiquement pur à 7 0/00 dans de l'eau distillée. Nous obtenons la série de solutions salines hypotoniques dans les 16 tubes ci-dessus, de la façon suivante: dans le premier tube nous mettons 50 gouttes d'eau distillée, dans le second 48 gouttes, dans le troisième 46 et ainsi de suite en versant chaque fois deux gouttes de moins dans chaque tube suivant, jusqu'au dernier où nous versons 20 gouttes. Ensuite commençant de nouveau par le premier tube nous ajoutons dans chacun des tubes autant de gouttes de la solution mère de chlorure de sodium à 7 o/oo, qu'il est nécessaire pour arriver au chiffre total de 70 gouttes dans chaque tube. Autrement dit, nous ajoutons la solution saline de façon exactement inverse de

celle de l'eau distillée, c'est-à-dire dans le premier tube nous mettons 20 gouttes, dans le second 22, dans le troisième 24 et ainsi de suite de telle sorte qu'au dernier tube le nombre de gouttes nécessaires à ajouter est de 50. Ainsi dans le premier tube nous avons une dilution de chlorure de sodium à 2 o/oo, dans le deuxième à 2,2 o/oo, dans le troisième à 2,4 o/oo, dans le quatrième à 2,6 o/oo, enfin dans le dernier la dilution est de 5 o/oo.

Dans quelques cas nous prolongeons l'échelle ci-dessus à des dilutions supérieures à 5 o/oo et inférieures à 2 o/oo, en suivant le même procédé.

Nous préférons mettre d'abord l'eau distillée et ensuite la solution de chlorure de sodium à 7 o/oo dans les tubes, pour la simple raison que cette dernière étant plus lourde que l'eau distillée aurait tendance à rester au fond des tubes, si on l'y mettait la première et que l'on ne prenait pas la précaution d'agiter ceux-ci chaque fois que l'on y aurait ajouté les gouttes nécessaires d'eau distillée. Il est évident que cette façon de procéder complique sensiblement l'opération et risque de fausser les résultats.

Pour la distribution de la solution de chlorure de sodium et de l'eau distillée, nous préférons utiliser la même pipette à boule dont nous coudons l'extrémité à aspirer vers le haut, l'autre vers le bas en forme de robinet, pour faciliter l'écoulement régulier des gouttes.

Le nombre de gouttes de sang nécessaire et suffisant pour chaque tube est de 2 à 3. Il n'est point besoin d'en mettre davantage. Toutefois dans les cas d'anémie à globules rouges très hypochromes il est nécessaire de mettre 4 à 5 gouttes de sang dans chaque tube.

Nous procédons à la lecture des résultats généralement 2 à 4 heures après l'addition du sang. Pendant ce temps la sédimentation des globules rouges non hémolysés dans les derniers tubes de l'échelle, est assez avancée et dans le liquide superposé la moindre hémolyse devient apparente. En dehors du début de l'hémolyse (H_1 : hémolyse minima ou R_1 : résistance minima) et de l'hémolyse complète (H_a : hémolyse maxima ou R_a : résistance maxima) nous marquons également le degré de la quantité de culot globulaire resté au fond des tubes, qui sont compris entre ces deux limites. Ainsi toute différence dans la résistance des globules rouges du sang examiné, par rapport aux limites normales, comprises entre 4,2 o/oo et 3 o/oo, devient

facilement perceptible et la détermination de la résistance est généralement exacte.

L'augmentation de la résistance globulaire dans l'anémie érythroblastique est apparente à première vue du fait du prolongement du titre de l'hémolyse maxima, c'est-à-dire de la résistance maxima, de l'existence de culot globulaire évident dans les solutions de chlorure de sodium très hypotoniques et de l'abaissement du titre, c'est-à-dire de l'augmentation de la résistance minima. L'hémolyse commence à une dilution de 3,8 o/oo ou plus bas, autrement dit au-dessous des limites du début de l'hémolyse dans les cas de sang normal.

Myélogramme et Splénogramme. — Nous ne voulons pas revenir ici sur l'importance et la valeur de l'examen cytologique des organes hématopoïétiques et spécialement de la moelle osseuse et de la rate dans les affections du sang, dans lesquelles la lésion d'un ou de plusieurs lignées cytologiques peut être cachée dans le sang périphérique et être au contraire apparente dans les organes sanguiformateurs. Ainsi, l'examen de la pulpe de la rate et de la moelle osseuse obtenue par ponction, est d'un recours utile pour le diagnostic de l'anémie érythroblastique. Par cette étude, on met en évidence deux éléments particuliers de l'image cytologique de la pulpe de rate et spécialement de la moelle osseuse.

Ce sont d'une part le grand nombre de cellules immatures de la série rouge, promégalo-proérythroblastes à protoplasma très basophile, à noyau arrondi volumineux à chromatine disposée en réseau fin, et nucléolé; des mégaloblastes et érythroblastes à protoplasme également basophile, mais à noyau plus évolué avec chromatine plus condensée disposée en rayons de roue, dépourvu de nucléole; des normoblastes à protoplasme oxyphile et noyau pycnotique souvent rejeté à la périphérie rond ou déformé; enfin des formes intermédiaires à cytoplasme et noyau plus ou moins évolués, d'autre part la présence, en moins grand nombre, de formes jeunes de la série granulocytaire, myéloblastes, promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes, cellules à deux noyaux et grandes cellules du système réticulo-endothélial souvent en activité phagocytaire (cellules spumeuses ou foam cells des auteurs américains). Ainsi l'examen de la pulpe de la rate permet de déceler la transformation myéloïde de l'organe et avec celui de la moelle du sternum, nous révèle la lésion de la série myéloïde granulocytaire qui n'est pas bien apparente dans le sang périphérique. Ces deux examens furent toujours pratiqués dans tous les cas décrits par J. CAMINOPETROS

parallèlement à celui du sang. Ils ont permis de comparer la formule cytologique de la pulpe de la rate et de la moelle du sternum dans les cas d'anémie érythroblastique, avec celle d'autres maladies du système hémopoïétique tels que les cas d'hépatosplénomégalie chronique, Kala-Azar, leucémie, paludisme, syndrome de Banti, ictère hémolytique familial, etc., dans lesquels la réaction érythro-normoblastique n'atteint jamais le degré des cas d'anémie érythroblastique et dans la plupart des cas elle est secondaire et passagère, en rapport avec l'anémie. De plus on n'y observe jamais de réaction mégaloblastique. La *technique de la ponction du sternum* pour le prélèvement de la pulpe de la moelle est extrêmement facile et simple. Une aiguille de gros calibre (N° 1) à biseau court et munie d'un mandrin solide est largement suffisante et rend inutile l'emploi des différentes aiguilles fabriquées spécialement à cet effet qui compliquent le plus souvent, contrairement au but désiré, l'opération.

L'aiguille est enfoncée à la hauteur du troisième ou quatrième espace intercostal, soit perpendiculairement au milieu de la face antérieure du sternum ou un peu à côté de la ligne médiane, soit obliquement sur la surface externe, et poussée lentement.

De cette façon, le passage de la pointe de l'aiguille dans la masse molle de la moelle, après avoir traversé la lame antérieure, est nettement perçu.

On donne alors au mandrin quelques mouvements de va-et-vient, afin de déboucher la lumière de l'aiguille du petit fragment osseux, qui d'habitude est détaché de l'os et bouche sa lumière. On retire ensuite le mandrin et après avoir adapté à l'aiguille une seringue ordinaire forte à piston bien ajusté et bien sèche, on obtient par une légère aspiration une assez grande quantité de pulpe de moelle. Il est préférable de ne pas faire une forte aspiration, car une grande quantité de sang provenant des vaisseaux sanguins rompus, vient se mélanger à la pulpe. Si cela arrive malgré tout, on projette cette pulpe mélangée de sang sur une lame et il est alors facile de prélever les particules de moelle qui se distinguent dans la masse du sang par leur aspect luisant.

Les groupes sanguins. — Il y avait intérêt à savoir, si dans une maladie constitutionnelle et héréditaire, telle que l'anémie érythroblastique, l'affection était liée à un groupe sanguin donné et si la transmission héréditaire des éléments morbides accompagnait celle du groupe sanguin. Autrement dit, s'il y avait identité de groupe entre le parent porteur latent des élé-

ments morbides et les malades et ses frères, chez lesquels ces éléments sont observés. Jusqu'ici il n'existe pas de cas connu ni de rapport direct entre un groupe sanguin déterminé et la prédisposition à une certaine maladie, ni de rapports indirects, c'est-à-dire, des combinaisons héréditaires.

Les conclusions tirées de la détermination des groupes sanguins, pratiqués sur 117 individus, dont 34 malades, 30 mères, 23 pères, 23 frères et 7 grands-parents, qui ont été examinés dans le service de notre Maître le Docteur J. CAMINO-PETROS, sont en résumé les suivantes:

1°) Il n'y a pas de rapport direct entre la maladie et un seul groupe sanguin, mais, par contre il y a identité de groupe entre les individus qui transmettent les éléments morbides et ceux qui les reçoivent parmi leurs descendants. Cette observation vérifiée dans 14 familles, chez lesquelles les parents et tous les frères des malades ont été examinés, fut récemment confirmée par DEBRÉ et ses collaborateurs dans les cas d'ictère hémolytique familial.

2° Le plus grand nombre de cas de malades, comme aussi de leurs parents, correspond au groupe O ou IV tandis que celui de leurs frères sains au groupe A ou II. Mais d'une façon générale ils se répartissent entre les deux groupes les plus fréquents, 2° et 4°.

La fréquence des groupes sanguins en Grèce, d'après les statistiques faites jusqu'à ce jour et comprenant environ 3.500 individus est la suivante:

I	II	III	IV
AB	A	B	O
3,9	47,8	12,4	35,7

Voici encore, relevée d'un tableau de l'excellent livre de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et KOSSOVITCH sur les groupes sanguins, la fréquence de ces groupes chez les Grecs, Italiens et différents peuples de l'Asie Mineure (Turcs, Grecs, Arméniens, Turcomans, etc.):

	AB	A	B	O
Grecs continentaux ..	4,3	35,9	14,1	45,6
Italiens	3,8	38,0	11,0	47,2
Grecs d'A. Mineure.	4,0	47,2	17,0	31,8
Turcs	6,6	38,0	18,0	36,8
Arméniens	11,0	46,3	12,8	29,9
Turcomans	9,1	34,3	27,0	33,3
Tatars	10,7	43,3	25,3	20,7
Tadjiks	7,3	36,2	28,3	28,1

Si l'étude de la répartition et de la fréquence des groupes sanguins chez les différents peuples est pour quelque chose dans la solution du problème de la parenté qui existe entre ces peuples, on ne peut s'empêcher, devant la presque identité de fréquence des groupes sanguins entre les Grecs et les Italiens d'une part, entre les différents peuples de l'Asie Mineure d'autre part, d'évoquer sinon l'identité d'origine, du moins le degré d'infiltration et d'interpénétration consécutives aux migrations, aux invasions et aux guerres. Ceci n'est peut-être pas totalement étranger à l'explication de l'étiologie de l'apparition raciale de l'anémie érythroblastique et vient en faveur de l'hypothèse de l'existence de l'affection chez les différents peuples de l'Asie Mineure.

c) ETUDE RADIOLOGIQUE.

Les altérations osseuses dans l'anémie érythroblastique ont été pour la première fois mises en évidence par COOLEY, qui fut également le premier à utiliser l'examen radiologique du squelette pour l'étude de certains états anémiques. Dans le cas d'anémie érythroblastique, cet examen révèle des lésions osseuses, intéressant le tissu osseux compact aussi bien que la substance médullaire. Mais dans l'ensemble ce sont les lésions de cette dernière qui sont les plus caractéristiques. Les travées de la moelle sont épaissies et forment dans toute l'étendue de la cavité médullaire un réseau dont les mailles de forme irrégulière et de dimension inégale rappellent la forme lacunaire de l'éponge. Ces altérations, connues sous le nom d'ostéoporose, sont plus apparente aux os du bassin, de l'épaule, aux métatarsiens, métacarpiens, aux phalanges et aux doigts. En ce qui concerne les os longs, l'attention est surtout attirée par l'élargissement de la cavité médullaire. La substance compacte de la diaphyse des os longs, qui normalement est très épaisse et en forme de sablier, devient mince, presque rectiligne, de sorte que la lumière de l'os apparaît cylindrique. Ces deux types de lésions sur les os plats, d'une part, sur les os longs d'autre part, sont particuliers à l'anémie érythroblastique et ne se rencontrent jamais dans d'autres maladies primitives ou secondaires du système hémopoïétique telles que les leucémies, le Kala-Azar, le paludisme chronique et anémies secondaires curables.

Des modifications squelettiques analogues d'un degré moins élevé, ont été trouvées seulement dans deux autres maladies, également constitutionnelles et familiales, l'ictère hémolytique

familial et l'anémie des nègres à hématies falciformes. Mais les altérations osseuses les plus caractéristiques de l'anémie érythroblastique sont observées sur les os du crâne. Là, le processus ostéoporotique prend un type tout à fait particulier.

Dans quelques rares cas, pourtant, les lésions osseuses du crâne font défaut, même en un stade avancé de la maladie. D'autres fois leur apparition suit celle des lésions des autres os du squelette. Quelques fois sur les os des extrémités des membres (tarse et carpe) on constate un amincissement inégal et irrégulier du périoste comme si celui-ci était râclé.

L'examen analytique des lésions du crâne des malades permet de distinguer, quant à leur localisation, degré et genre, plusieurs variétés.

1) A la radiographie de profil du crâne, on constate un léger épaissement de la diploë de la voûte, circonscrit ou non. A cette lésion s'ajoute une autre, intéressant toute l'étendue des os de la voûte crânienne ou quelques parties seulement, constituées par des excavations de forme irrégulièrement arrondies, disposées les unes à côté des autres, donnant l'impression *d'empreintes digitales*. Ces lésions se rencontrent fréquemment dans une forme spéciale de l'anémie érythroblastique avec faciès mongoloïde incomplet, décrite récemment par J. CAMINOPETROS

2) Dans une seconde variété, on constate un épaissement poreux de la diploë, intéressant tantôt un os, tantôt plusieurs os de la voûte et de la face. Par ordre de fréquence, l'épaississement intéresse en premier lieu les os frontaux, puis les pariétaux.

3) Une troisième variété consiste en un épaissement poreux diffus de degré avancé, de la diploë des os de la voûte et ceux de la face.

L'épaississement de la diploë, plus accentué au milieu de l'os, va en décroissant vers les sutures, de sorte que, à la radiographie de profil, on constate deux bosses séparées, correspondant à l'os frontal et pariétal (image en dos de chameau). Dans plusieurs cas avec ostéoporose prononcée, on observe tout le long de la suture fronto-pariétale une bande de tissu compact en même temps qu'un épaissement de la table interne, sur toute l'étendue de la cavité crânienne, tandis que la table externe est réduite à une mince couche presque invisible dans les radiographies de profil.

En dehors de l'épaississement de la table interne, on observe dans quelques cas des striations en forme de rayons, assez serrées, allant de la base du crâne à la périphérie, tantôt de

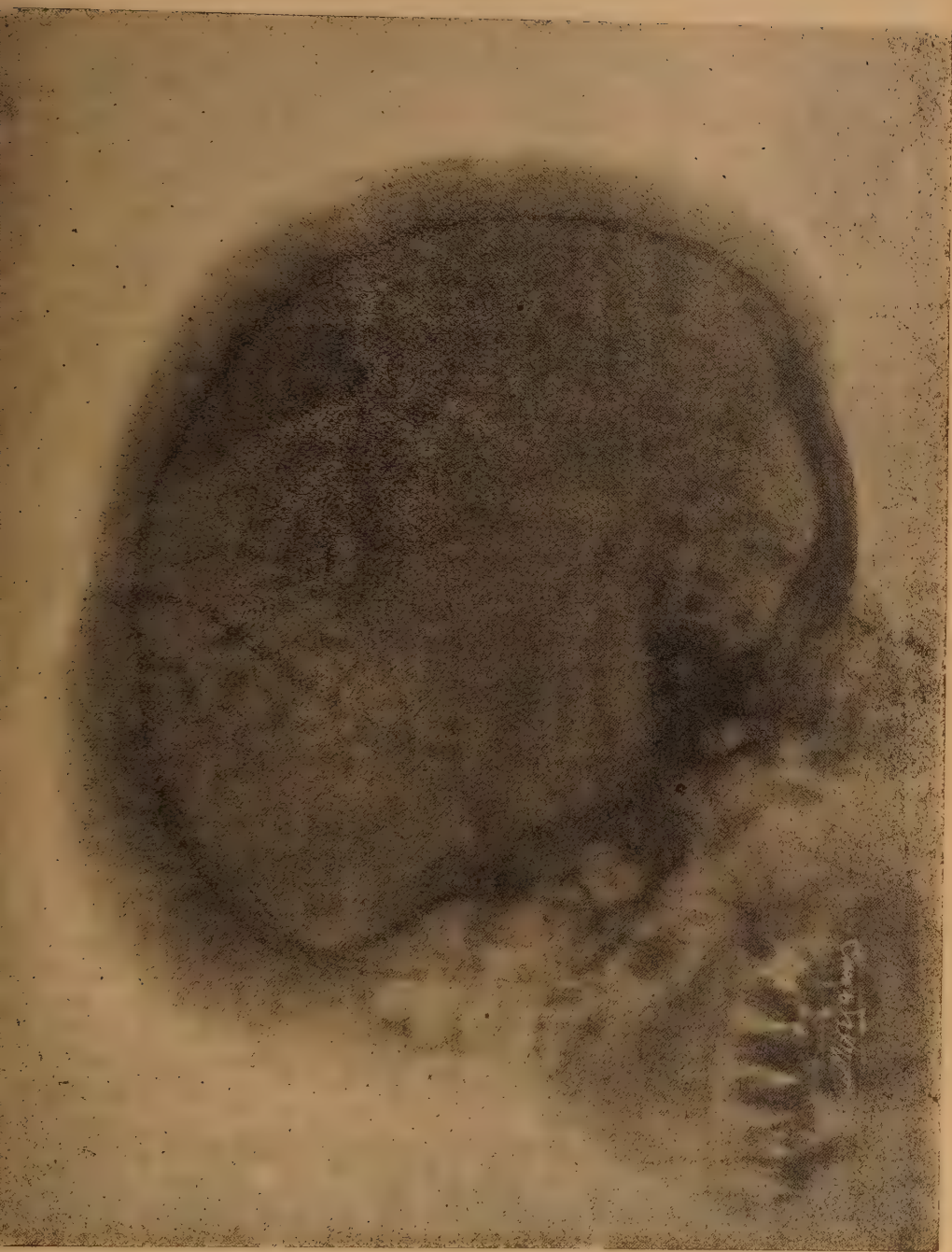


Fig. 10. — Anémie érythroblastique type Cooley. Radiographie du crâne du malade N° 14 du Tableau D. Épaississement monstrueux des os de la voûte du crâne. (Image en dos de Chameau). Bande de tissu osseux compact tout le long de la suture frontopariétale. Remarquer le grand épaississement de la table interne et par contre la destruction de la table externe.

l'occipital, tantôt du pariétal et du frontal. Cette altération confère aux radiographies du crâne un aspect très caractéristique, comparable à celui des poils d'une brosse ou à des épines de hérisson ou encore à des cheveux dressés sur la tête. Dans ces cas, il existe en même temps une augmentation considérable de la masse des os de la face et surtout de la mâchoire supérieure (prognathisme).

L'épaississement de la table interne et les striations de tissus osseux compacts se produisent probablement pour compenser la diminution de la résistance de l'os, par suite de l'élargissement énorme de la couche spongieuse et la destruction de la moelle osseuse. Ce processus est analogue à celui de la cicatrisation fibreuse des tissus nobles lésés.

Les lésions osseuses dans d'autres affections chroniques du système hématopoïétique. — Nous avons vu à propos des altérations osseuses de l'anémie érythroblastique, que des lésions squelettiques analogues sont également observées dans les cas d'ictère hémolytique familial et d'anémie des nègres à hématies falciformes. Dans les deux cas d'ictère hémolytique familial rapportés par J. CAMINOPETROS, il s'agissait de deux femmes, âgées de 22 et 26 ans, chez lesquelles la maladie revêtait une forme très grave. Chez toutes deux le faciès était nettement mongoloïde, mais les os de la voûte du crâne ne présentaient pas de déformations semblables à celles observées dans l'anémie érythroblastique.

L'examen radiologique du crâne a montré un léger épaississement uniforme de la diploë, tandis qu'aucune lésion n'a été constatée sur les os du bassin ou des extrémités. Mais, comme nous l'avons dit dans une autre partie de ce travail, des déformations tout à fait comparables à celles de l'anémie érythroblastique avec image en brosse, ont été observées dans certains cas d'ictère hémolytique familial, spécialement par DEBRÉ et par ACUNA. Par contre, dans les cas de kala-azar, de leucémie, de cachexie palustre, de syndrome de Banti, d'anémie pernicieuse, etc., l'examen radiologique du squelette ne révèle pas de lésions osseuses.

En effet, cet examen pratiqué dans quinze cas de kala-azar, évoluant depuis plus d'un an, n'a jamais montré d'altérations osseuses. Chez l'un d'eux, il s'agissait d'un cas stibiorésistant, qui évoluait depuis 4 ans. De même, deux cas de cachexie palustre avec infantilisme très prononcé et cinq cas de syndrome de Banti, ont été soumis à l'examen radiologique qui n'a décelé aucune anomalie. De plus, dans quatre cas de leucémie lym-

phoïde et un cas de leucémie myéloïde, chez une femme âgée de 30 ans, cet examen fut également négatif (CAMINOPETROS).

En contradiction avec ces résultats, viennent les observations de G. SPILIOPOULOS, qui soutient avoir retrouvé des lésions osseuses semblables à celles de l'anémie érythroblastique, dans des cas de paludisme et de kala-azar chez des jeunes enfants.

Mais dans ces cas, l'examen radiologique s'est limité aux os longs et au bassin; dans aucun cas il n'a été pratiqué de radiographie du crâne. D'autre part, dans les radiographies communiquées par cet auteur, c'est avec difficulté qu'on arrive à constater un léger amincissement de la corticale des os, mais dans aucun cas on n'observe la lésion d'ostéoporose avec élargissement de la cavité médullaire caractéristique de l'anémie érythroblastique. Malgré cela, l'auteur soutient que des lésions osseuses superposables à celles de cette dernière affection se retrouvent également dans les infections ci-dessus et prenant argument de ce fait, il finit par conclure plus tard avec CHOREMIS que l'anémie érythroblastique est due à l'infection paludéenne congénitale ou acquise. Ces deux auteurs affirment également avoir rencontré des parasites de tierce maligne dans le sang de trois enfants atteints d'anémie grave avec hyperleucytose et déformations des os du crâne qui auraient présenté en plus tous les autres signes de l'anémie type Cooley. Chez ces malades le traitement antiplasmodial aurait amené la guérison. De plus, ces auteurs auraient dans plusieurs cas observé l'existence de paludisme chez les parents des malades. Ils en concluent donc, que tous les cas d'anémie érythroblastique doivent être considérés comme dus à des facteurs toxiques, qui agissent sur les organes hémopoïétiques très sensibles et labiles des nourrissons. Le facteur toxique dans les cas décrits par les auteurs serait l'infection paludéenne.

D'autre part, PARADISO dans les trois cas de son observation constate la maladie dans deux cas chez le père et dans un cas chez les deux parents. Cependant, l'auteur italien ne semble pas y attacher une importance particulière, malgré le fait que dans ce dernier cas la mère était atteinte d'infection paludique au terme de sa grossesse et que l'influence de l'affection sur le développement du fœtus et sur le fonctionnement de ses organes hémato-poïétiques soit admise par quelques auteurs (ASCOLI, CAREDDU). A cela il fait observer avec raison que, s'il en était ainsi dans tous les cas de grossesse compliquée de paludisme, on devrait alors rencontrer un très grand nombre de cas d'« anémies spéniques » dans les régions de l'Italie dans

lesquelles cette maladie est très répandue, ce qui ne s'observe pas en réalité.

Nous verrons à propos du traitement de l'anémie érythroblastique, que l'impaludisation a été au contraire employée comme moyen thérapeutique. de la maladie avec des résultats tout à fait inverses de ceux que le paludisme serait capable de produire comme facteur étiologique de cette affection et détruit en même temps l'hypothèse de CHOREMIS et SPILIOPOULOS laquelle se présente ainsi sans aucun fondement.

Formes cliniques. — La description que nous avons donnée de la symptomatologie de la maladie concerne particulièrement la forme de l'anémie érythroblastique de la première et de la seconde enfance avec faciès mongoloïde, telle qu'elle a été décrite par COOLEY. Mais il est une forme de l'affection à faciès mongoloïde incomplet, décrite récemment par CAMINOPELOS sous le nom d'anémie des Géophages, à cause de l'habitude qu'ont tous les enfants atteints de cette forme de manger de la terre, sans vouloir par là attribuer des rapports étiologiques avec l'anémie. Cette habitude est d'ailleurs observée encore chez des malades avec faciès mongoloïde parfait, ainsi que dans les cas d'anémie secondaire. La géophagie est déjà mentionnée par HIPPOCRATE chez des enfants du second âge, atteints d'anémie et le désir de manger de la terre signifiait pour Lui la corruption du sang et la résolution.

Les traits essentiels de cette forme sont les suivants: ce sont des malades de la seconde enfance, atteints d'anémie érythroblastique chez lesquels les déformations des os du crâne et de la face n'évoluent jamais vers la formation d'un faciès mongoloïde complet, malgré la longue durée de la maladie.

De plus, les altérations des os constatées à l'examen radiologique du crâne, sont d'un type particulier. Celles-ci consistent en petites excavations circulaires des os de la calotte crânienne ayant la forme d'empreintes digitales, de dimensions inégales, accolées les unes contre les autres et formant ainsi un réseau étendu. Ces lésions sont souvent accompagnées d'un épaississement peu marqué de la diploë de type poreux des os de la voûte crânienne et de la face.

Dans les autres os, les lésions ne diffèrent pas de celles observées dans les cas d'anémie avec faciès mongoloïde complet.

Les autres caractères de cette dernière forme existent aussi dans les cas d'anémie des Géophages.

Le début de la maladie semble être dans certains cas tardif. Néanmoins, il est possible que la marche lente de l'affection dissimule son début et fasse que les parents des malades

ne se rendent compte que très tardivement du changement survenu dans la santé de leurs enfants.

Enfin, au point de vue hématologique, notons le fait qu'il est possible de rencontrer dans le sang de malades atteints de cette forme d'anémie et d'une façon exceptionnelle, des globules rouges falciformes de type incomplet (formes allongées) en assez grand nombre. Leur nombre présente de grandes oscillations au cours des périodes fébriles, le chiffre le plus élevé correspondant à cette période et le moins grand à la période d'apyrexie. Cette altération spéciale des globules rouges fut observée pour la première fois par COOLEY en 1929 chez un enfant grec, âgé de 4 ans et né en Amérique du Nord. Un cas semblable a été également décrit par CAMINOPETROS chez une fillette âgée de 6 ans et née à Athènes. La seule différence entre les deux cas, c'est que dans ce dernier, des altérations osseuses accentuées, du type d'empreintes digitales et une ostéoporose également avancée des autres os du squelette, ont été constatées, tandis que dans le cas de COOLEY l'examen radiologique des os n'a rien montré d'anormal.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Malgré le grand nombre de cas d'anémie érythroblastique avec issue fatale, que nous avons eu l'occasion de voir dans le service de notre maître le Docteur J. CAMINOPETROS à l'Institut Pasteur d'Athènes, il nous a malheureusement été impossible de procéder à l'autopsie d'un seul cas, cette intervention nous ayant été formellement refusée chaque fois, de la part des parents des malades. Force nous est donc de nous adresser aux examens anatomopathologiques, d'ailleurs fort peu nombreux, des auteurs étrangers, spécialement des auteurs américains et parmi ceux-ci aux autopsies pratiquées par COOLEY, WHIPPLE et BRADFORD, BATY et ses collaborateurs. A celles-ci, il faut encore ajouter les examens histologiques de la rate enlevée par splénectomie. Parmi les constatations anatomo-pathologiques, deux sont les plus caractéristiques. Ce sont: 1° les altérations osseuses du squelette et celles des organes hématopoïétiques; 2° la présence de pigment en quantité considérable dans presque tous les viscères.

Les altérations osseuses sont de deux types: d'une part, on constate une atrophie des travées osseuses et de la diaphyse des os longs, d'autre part une néoformation osseuse de structure plus délicate, qui est surtout très marquée au niveau de la

voûte crânienne. Celle-ci est énormément épaissie au dépens de la diploë et peut atteindre dans certains cas une épaisseur double de la normale. La table externe de la diploë est mince et molle. La surface, inégalement convexe, a un aspect pointillé surtout marquée au niveau des pariétaux, donnant l'impression de peau de porc (COOLEY) dû au fait que la substance médullaire de la diploë est très visible à travers la mince couche externe de l'os compact. Par contre, la table interne est très épaissie. Dans l'espace compris entre les deux tables, on constate dans certains cas des trabécules osseuses, disposées en palissades, en forme de grosses épines, entre lesquelles la moelle osseuse est fungueuse, rougeâtre ou brunâtre.

Des altérations analogues se trouvent également au niveau des autres os plats, parmi lesquels les vertèbres sont les moins touchés. Au niveau des os longs, des côtes et du crâne, la néoformation osseuse diffuse de type périostal est très marquée. Dans le crâne, celle-ci est particulièrement accentuée sur les bosses pariétales, dans la région zygomatique et au niveau de la mâchoire supérieure. Sur les côtes, cette néoformation produit un épaississement fusiforme de l'os, se limitant au tubercule et ne dépassant pas beaucoup la ligne axillaire. Histologiquement, le trait le plus caractéristique est l'hyperplasie médullaire; celle-ci est surtout extrêmement marquée dans la série érythro-normoblastique.

Les hématies nucléées sont très nombreuses, parmi elles les éléments mûrs sont très rares. Dans les cas aigus cet *hiatus érythraemicus* est encore plus marqué. Les mégaloblastes se rencontrent quelques fois dans la moelle osseuse. La réaction des éléments blancs de la moelle est également marquée, bien que de degré inférieur, les myéloblastes se rencontrent dans une proportion supérieure à la normale et les myélocytes de tous les types sont nombreux. Les mégakaryocytes sont également en grand nombre. Les éléments réticulo-endothéliaux sont présents en bon nombre et beaucoup d'entre eux contiennent du pigment en petite quantité (hémosidérine). Les cellules spumeuses (foam cells des auteurs américains) peuvent se trouver en petits ou grands îlots et il peut y avoir par place une certaine réaction fibreuse de la moelle. Celle-ci est très marquée dans les cas avancés de la maladie, où elle remplace l'hyperplasie cellulaire de la moelle épuisée.

La rate est toujours très augmentée de volume et peut atteindre une fois et demie le volume du foie. Elle est dure, de coloration rouge foncé. Sa capsule est épaissie du fait de la périsplénite, ce qui cause également des adhérences avec les

organes voisins. Sa surface est lisse. A la coupe la rate crie sous le couteau, à cause de la sclérose splénique. Son histologie est variable suivant le stade de la maladie. Les corpuscules de Malpighi sont en petit nombre et de diamètre diminué. La métaplasie de l'organe du fait de la réaction myéloïde est très apparente : tous les éléments de la moelle, érythro-normoblastes, granulocytes et mégakaryocytes s'y retrouvent d'une façon très abondante. Toutefois l'hyperplasie du tissu réticulo-endothéliale est ici plus marquée et ses éléments contiennent également du pigment hémossidérosique. Dans quelques cas, on peut trouver des amas de cellules spumeuses identiques à celles de la maladie de Gaucher (Whipple). L'augmentation du stroma conjonctif est très grande. La quantité de fer, contrairement à celle contenue dans le foie et le pancréas est très inférieure à la normale (15 à 30 m/mg. pour 100 grammes de tissu frais, Whipple).

Le foie est gros, de coloration brun foncé. Sa surface est lisse et il est moins dur que la rate. Les lobules hépatiques sont réguliers et plus clairs au centre du fait de la présence de corpuscules de graisse dans l'intérieur des cellules hépatiques (dégénérescence graisseuse). Elles-ci sont remplies d'un pigment fin granuleux jaune qui ne donne pas la réaction de fer, tandis que les cellules de la périphérie du lobule sont riches en pigment qui donne cette réaction. La quantité de fer existant dans le foie est très augmentée (10 fois plus que normalement) (WHIPPLE). Le pigment est trouvé presque entièrement à l'intérieur de l'endothélium hépatique, tandis qu'il est absent dans les cellules des canaux biliaires. Les cellules de Kupffer en prolifération très marquée contiennent du pigment qui ne donne habituellement pas la réaction de fer. Les cellules de la moelle en petits foyers se rencontrent dans quelques cas dans le foie.

Le pancréas se distingue facilement. Sa coloration est foncée ou bronzée. Il est de volume normal et non induré. Les cellules acineuses peuvent être riches en pigment jaune granuleux qui donne habituellement la réaction de fer. Ce pigment se rencontre rarement dans l'épithélium des îlots de Langerhans, mais il est ordinairement plus abondant dans la lumière des acini de ces îlots (WHIPPLE).

Tissu lymphatique. — Les ganglions lymphatiques sont augmentés de volume, de coloration brunâtre comme celle du foie ou rose. Ceci concerne les ganglions cervicaux, bronchiques, rétropéritonéaux et mésentériques. Le pigment est abondant dans les sinus ganglionnaires, provenant probablement des

autres organes et donne généralement la réaction de fer. De la métaplasie myéloïde est visible dans un petit nombre de ganglions. On peut observer des nids formés de myélocytes, hématies nucléées et mégakaryocytes. Des cellules spumeuses sont trouvées dans quelques ganglions. Le centre germinatif des follicules lymphatiques est généralement normal et apparaît actif, avec quelques pigments ferriques dans les cellules. Les follicules clos et les plaques de Peyer de l'intestin sont généralement normaux (WHIPPLE).

Quant aux autres organes (appareil digestif, circulatoire, respiratoire, etc.) leur caractéristique essentielle est le dépôt plus ou moins abondant de pigment habituellement hémossidérosique.

Ce pigment a été également rencontré dans les glandes endocrines (surrénales, hypophyse, thyroïde, etc.). Parmi celles-ci, les surrénales ont été trouvées dans certains cas en état d'hypoplasie surtout marquée au niveau de la corticale (WHIPPLE). Les autres glandes endocrines, si on excepte le dépôt pigmentaire anormal, ne présentent rien de particulier.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'anémie érythroblastique est généralement assez facile. Il sera basé sur les caractères suivants de la maladie :

- 1° L'apparition raciale, familiale et héréditaire.
- 2° Le faciès mongoloïde et les déformations des os du crâne et de la face.
- 3° L'anémie intense progressive.
- 4° La spléno-hépatomégalie.
- 5° L'érythroblastémie et l'image cytologique de la moelle et de la rate.
- 6° Les altérations osseuses du squelette.

7° L'augmentation de la résistance globulaire chez les malades et certains membres de leur famille.

Le diagnostic différentiel serait naturellement à faire avec toutes les anémies splénomégaliqes de l'enfance, primitives ou secondaires. Cependant, les caractères ci-dessus de l'anémie et surtout l'augmentation nette de la résistance globulaire d'une part, le faciès mongoloïde et les altérations des os d'autre part, sont largement suffisants pour éliminer toutes les autres anémies spléniques de la première et de la seconde enfance. Toutefois, pour mieux montrer les différences et les ressemblances

qui existent entre ces anémies et l'anémie érythroblastique, nous passerons rapidement en revue quelques-unes de ces affections, en insistant particulièrement sur l'anémie type von Jaksch-Luzet et Pictère hémolytique familial.

Le rachitisme. — Cette maladie se distingue de l'anémie érythroblastique par la particularité de ses lésions osseuses, incurvations des articulations surtout marquées au niveau des membres inférieurs avec déformations, et chapelet costal. Dans l'anémie érythroblastique, l'articulation chondro-costale est régulière, tandis que l'épaississement des côtes se trouve, ainsi que nous l'avons vu à propos de l'anatomie pathologique, à proximité de la colonne vertébrale. Enfin, ajoutons encore à ces lésions osseuses du rachitisme, les altérations dentaires. De plus, l'aspect radiologique des os dans les deux affections, est tout différent, en particulier on n'observe jamais d'amincissement de la corticale des os ni d'altérations osseuses du crâne.

Xanthomatose cranio-hypophysaire ou maladie de Hand-Schüller-Christian. — La distinction est facile en se basant sur les caractères des lésions osseuses de type lacunaire (crâne géographique), à l'exophtalmie, au diabète insipide hypophysaire, aux lésions dentaires, au retard de développement, enfin à l'augmentation du taux de la cholestérine dans le sang et la présence des cellules spumeuses riches en cholestérine.

Maladie de Gaucher. — La teinte brune-ôcre de la nuque et des mains, la pigmentation jaunâtre des conjonctives, les phénomènes hémorragiques (épistaxis, pétéchie), l'augmentation de la kératine, enfin la leucopémie très considérable et l'absence de lésions osseuses de type ostéoporotique, sont des caractères distinctifs suffisants.

Maladie de Niemann-Pick. — Dans cette affection, qui apparaît chez les enfants du premier âge jusqu'à 18 mois, on observe également un arrêt de développement et un faciès mongoloïde. Mais, les cellules du système réticulo-endothélial de tout le corps, contiennent des amas de substances lipoides (phosphatides, lécithine) et la cachexie est rapide, enfin l'absence de lésions osseuses du squelette permet la différenciation. De plus, la splénomégalie de la maladie de Gaucher de même que celle de Niemann-Pick ont un caractère racial, parcequ'elles frappent presque exclusivement la race israélite.

L'anémie de von Jaksch-Hayem-Luzet. — En 1889 von Jaksch décrivait sous le nom de « anemia pseudoleucemica

infantum » une maladie dont le tableau hématologique ressemblait à celui de la leucémie, mais dans laquelle les altérations du type leucémique des organes hématopoïétiques étaient absentes à l'autopsie. L'anémie s'accompagnait de tuméfaction du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques. Hématologiquement elle était caractérisée par une diminution du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine, mais surtout par une leucocytose de degré très élevé, qui lui a permis de distinguer cette anémie de celle qui accompagne le rachitisme. De plus, cette affection était différente de la leucémie par l'oligochromie très accentuée, l'absence d'éosinophilie, les caractères de la tuméfaction du foie et de la rate et les caractères anatomo-pathologiques des organes hématopoïétiques. A cette description anatomo-clinique de l'affection, suivirent les recherches faites, sous la direction de HAYEM, par LUZET qui précisa les caractères hématologiques et mit en évidence une normo-mégaloblastose dans le sang périphérique. De plus, il montra que, contrairement à la description de von JAKSCH, l'éosinophilie pouvait fort bien exister dans le sang circulant. Enfin l'examen histologique du foie et de la rate lui révéla des foyers érythropoïétiques dans ces deux organes. En résumé donc, l'anémie de Von Jaksch-Luzet, telle qu'elle a été décrite par ces deux auteurs, serait caractérisée par une évolution ressemblant à celle de la leucémie avec issue fréquemment fatale, par une spléno-hépatomégalie notable, une coloration jaunâtre de la peau, une oligocytémie et une oligochromie très marquées, par une leucocytose généralement très élevée et une normo-mégaloblastose accusée dans le sang, enfin par l'existence de foyers érythropoïétiques dans le foie et la rate.

Successivement et à la suite des travaux de ces deux auteurs, ils furent inclus sous la dénomination d'anémie de von Jaksch-Luzet ou « anemia splenica pseudoleucemica infantum » divers états anémiques de gravité variable, mal définis au point de vue étiologique, pathogénique et anatomo-pathologique, accompagnés de splénomégalie et observés sur des enfants de six mois à deux ans.

D'autre part, l'élargissement des connaissances, modifia sensiblement la description classique de von Jaksch et Luzet en montrant d'une part, que la réaction érythropoïétique de la moelle était presque toujours de type normoblastique et non mégaloblastique ni érythroblastique et que d'autre part, des causes diverses exogènes ou endogènes, alimentaires, toxiques, infectieuses, digestives, etc., n'étaient pas étrangères à son étiologie.

pathogénie. Nous ne voulons pas ici nous étendre davantage sur l'étiologie et la pathogénie de l'anémie de von Jaksch-Luzet, qui constitue même à l'heure actuelle l'objet de controverses entre les pédiatres et les hématologistes et à laquelle nous avons consacré un chapitre spécial, où la question de son entité clinique est longuement traitée.

Nous allons simplement rappeler les principaux caractères qui distinguent cette anémie de l'anémie érythroblastique, laquelle a pendant longtemps été confondue avec cette première. Ce sont : l'absence de caractère racial et dans beaucoup de cas familial, l'absence de faciès mongoloïde et d'érythroblastémie, l'absence d'altérations osseuses du squelette de type ostéoporotique qui caractérisent l'anémie érythroblastique, enfin et surtout l'absence d'augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Ictère hémolytique familial

Les études successives de HAYEM et de MINKOWSKI, celles de CHAUFFARD avec N. FIESSINGER, J. TROISIER et G. HUBER ont contribué à isoler une entité morbide spéciale, l'ictère hémolytique familial, maladie également constitutionnelle et héréditaire, caractérisée essentiellement par un ictère d'origine purement pigmentaire avec augmentation de la quantité de bilirubine dans le sang et urobilinurie, qu'accompagnent une splénomégalie notable et une augmentation du volume du foie inconstante et moins marquée. L'anémie, généralement discrète, fait également partie du tableau clinique.

Au point de vue hématologique, le caractère dominant de la maladie est l'existence dans le sang circulant d'un type spécial de globules rouges de dimensions et de structure physico-chimique différente : le *microcyte*. Conséquence de cette altération qui est constitutionnelle, est la diminution de la résistance des globules rouges aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium qui est généralement très marquée. Dans quelques cas cependant, celle-ci fut trouvée dans des limites normales (DEBRÉ, LAMY et collaborateurs), enfin la présence dans le sang, en grand nombre, d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses bien étudiées par FIESSINGER est un des traits de l'affection.

En réalité, l'ictère hémolytique familial, comme il découle des travaux de DEBRÉ, M. LAMY et leurs collaborateurs, est une affection très polymorphe, se révélant tantôt par une anémie splénique, tantôt par un ictère chronique, tantôt enfin par une

splénomégalie isolée, pour laquelle le terme de « maladie hémolytique » proposé par DEBRÉ et ses collaborateurs paraît le mieux approprié.

La splénomégalie constitue généralement un symptôme important dans le tableau clinique. La forme ictérique complète habituelle chez les adultes, est rare chez les enfants, chez lesquels la maladie revêt l'aspect de formes frustes avec dysmorphies, troubles de développement, infantilisme, malformations associées, anomalies du crâne, épaisseur et densité crâniennes, etc... qui ont été bien mises en évidence par les études faites sur un grand nombre de sujets malades suivis pendant très longtemps, de DEBRE, LAMY et leurs collaborateurs.

De ces recherches il ressort plus nettement encore le caractère familial et héréditaire de l'affection, qui se transmet héréditairement sous le type dominant suivant la loi de MENDEL. Enfin, au point de vue anatomo-pathologique deux faits sont à retenir, d'une part, l'existence d'altérations osseuses identiques ou comparables à celles de l'anémie érythroblastique, d'autre part, une réaction érythroblastique de la moelle osseuse avec légère réaction granulocytaire mise en évidence par la ponction sternale et l'activité macrophagique exaltée avec mobilisation des macrophages à contour pigmentaire de la rate.

Nous éviterons également d'entrer dans la question encore mal élucidée, de l'étiologie et de la pathogénie de la maladie et spécialement sur le rôle de la rate dans la production de l'hémolyse. Nous rappellerons seulement l'influence heureuse de la splénectomie sur l'évolution de l'affection qui, si elle ne guérit pas totalement, se trouve du moins grandement améliorée. D'ailleurs, il ne faut pas oublier que le principal facteur de la maladie est l'altération globulaire constitutionnelle et que l'ablation de la rate n'a aucune influence sur elle.

En résumé donc, la « maladie hémolytique » se distingue de l'anémie érythroblastique par les caractères suivants: l'absence d'apparition raciale et d'érythroblastémie typique, le bon effet de la splénectomie, enfin et surtout la diminution de la résistance globulaire observée d'une façon habituelle, contrairement à l'anémie érythroblastique, où cette épreuve est toujours nettement augmentée.

Evolution et pronostic

La marche de l'affection est essentiellement lente et progressive. Elle est directement en rapport avec l'âge de la vie pendant lequel la maladie apparaît. Chez les nourrissons, son

évolution est plus rapide et conduit généralement les petits malades vers l'issue fatale avant la fin de la deuxième année (voir tableau D). Chez les malades du deuxième âge et les grands enfants cette évolution est extrêmement lente et peut s'étendre sur plusieurs années. De plus, dans les cas d'anémie érythroblastique chez les adolescents et les adultes, l'affection évolue déjà depuis de longues années, vu que, le début de la maladie est généralement très précoce.

Des périodes de rémissions, à l'exemple de l'anémie pernicieuse, n'existent pas dans l'anémie érythroblastique. La maladie évolue habituellement par crises successives entrecoupées par des intervalles de calme apparent parfois très longs. Mais d'une façon générale et indépendamment de la marche plus ou moins lente de l'affection, le pronostic est inexorablement fatal. Il n'y a pas jusqu'à ce jour, un seul cas d'anémie érythroblastique typique qui a guéri par n'importe quel moyen thérapeutique. Les transfusions de sang ne procurent en général qu'une amélioration d'ailleurs très passagère de l'état général des malades, en rapport avec l'introduction d'éléments rouges normaux dans le sang. La splénectomie aurait donné dans quelques cas où cette opération a été pratiquée relativement de bonne heure, une prolongation de la vie des malades. Mais ne savons-nous pas que celle-ci peut être également due à la marche parfois extrêmement lente de l'affection ? Peut-être que l'ablation de la rate diminue-t-elle la destruction globulaire, mais nous savons aussi qu'elle ne tarde pas à être suppléée par d'autres organes et spécialement le foie. Le seul fait appréciable de la splénectomie est le grand soulagement qu'elle procure aux petits malades en leur diminuant dans des proportions considérables l'énorme augmentation du volume du ventre.

Prophylaxie

Nous avons vu en traitant de l'apparition héréditaire de la maladie, que ce caractère était basé sur deux faits : 1° l'existence de l'affection chez les antécédents des malades et 2° sur la présence d'éléments morbides parmi les ascendants et collatéraux apparemment sains de ces derniers. Nous avons également vu que ces éléments morbides étaient toujours, sans exception trouvés chez les collatéraux des malades, qui sont du côté du parent porteur de ces tares, ce qui prouve que ces éléments pathologiques sont transmissibles héréditairement. Il en découle donc, que la prophylaxie de cette maladie est possible. Il suffit pour cela de dépister par l'examen de la résistance globulaire et l'examen radiologique, les individus

porteurs de ces tares, ce qui aura comme résultat la limitation de la transmission ultérieure de la maladie. Car, la seule mesure prophylactique indiquée est l'interdiction de la procréation à ces individus, qui est possible d'être acceptée étant donné qu'elle sera exclusivement limitée aux porteurs, apparemment sains de la maladie. Ceux-ci accepteront certainement une telle mesure, du moment qu'ils connaîtront qu'ils seront coupables de la transmission de l'affection à leurs enfants. Du point de vue social et ethnique cette mesure a une importance considérable. En effet, que la transmission de la maladie par les porteurs d'éléments morbides s'effectue sous le type de caractère dominant ou sous le type récessif, le danger de l'affection pour un pays à faible population, tel que la Grèce, est très évident. Il suffit de tenir compte de la fréquence relative de l'affection dans presque toutes les régions de la Grèce et aussi du mode de transmission de l'élément pathologique de la maladie : l'augmentation de la résistance globulaire. Son extension sur un grand nombre de familles, à l'exemple de l'ictère hémolytique familial et de l'anémie des nègres à hématies falciformes, peut compromettre l'existence même d'un peuple. Le fait de la disparition d'une ancienne race autochtone d'Amérique (Maya Indian) le démontre suffisamment. Des examens radiologiques de crânes trouvés dans un ancien cimetière et appartenant à des individus de cette tribu, a montré l'existence de lésions graves du type ostéoporotique absolument identique à celles de l'anémie érythroblastique. Et très naturellement, la disparition de cette race a été rapportée à l'existence chez elle d'une anémie congénitale.

En résumé donc, l'existence de méthodes permettant de déceuvrir les éléments morbides héréditaires chez des sujets apparemment sains rend possible la prévoyance sociale, dont la consolidation légale est imposée, étant donné la nature héréditaire de la maladie et sa gravité extrême.

Quant aux questions d'ordre juridique qui en découleront, la possibilité de divorce, etc... il serait souhaitable pour le progrès de la question qu'elles deviennent dès maintenant l'objet d'études de la part d'hommes compétents.

Traitement

Tout l'arsenal thérapeutique antianémique a été utilisé contre l'anémie érythroblastique, sans résultats. Les préparations à base d'arsenic, de fer, de manganèse et de cuivre, isolées ou combinées ont en règle générale échoué. Le traitement par

l'opothérapie hépatique et splénique, l'administration d'extrait plasmatique et cellulaire, de pancréas cru, les transfusions sanguines, l'actinothérapie et radiothérapie, etc... ont généralement donné des résultats négatifs. De même l'hormonothérapie avec des extraits glandulaires multiples et variés et la vitaminothérapie n'ont pas non plus donné de succès bien appréciables.

En effet, la connaissance de la pathogénie de la maladie, c'est-à-dire que le fonctionnement démesuré et anormal du système érythropoïétique est dû à une altération constitutionnelle et héréditaire de l'érythropoïèse, présentait une seule action thérapeutique comme possible, celle qui consisterait à ralentir par quelque moyen biologique ou autre, l'hyperactivité du système érythropoïétique. Or, une circonstance curieuse d'un malade, chez qui une infection paludéenne accidentelle, a provoqué un arrêt de la réaction érythroblastique, de longue durée, avec absence totale d'érythroblastes dans le sang, a amené J. CAMINOPETROS à considérer la malariathérapie comme moyen biologique capable de ralentir l'hyperactivité de la moelle osseuse. A la suite de cette constatation sept malades ont été inoculés de paludisme (tierce maligne et bénigne) et de leur examen nous pouvons déduire les conclusions suivantes :

1°) L'impaludisation peut se faire dans n'importe quel stade de la maladie, aussi bien à la première qu'à la seconde enfance. Ce fait suffit pour exclure l'existence de tout rapport entre le paludisme et l'anémie érythroblastique. Car, si cette dernière affection était bien due, ainsi que le soutiennent C. CHOREMIS et G. SPILIOPOULOS, à l'infection paludique congénitale ou acquise, la réinfestation paludique, en supposant encore qu'il ne s'agit pas de la même espèce qui a produit le paludisme primaire, n'aurait jamais donné le type de paludisme de première invasion avec période d'incubation normale (9 à 12 jours avec *falciparum* et *vivax*) et accès fébriles tout à fait typiques. D'autre part, ces deux auteurs apportent également à l'appui de leur hypothèse le fait que des parasites de tierce maligne ont été rencontrés dans le sang de trois enfants atteints d'anémie érythroblastique. Mais ceci, croyons-nous, n'a rien d'extraordinaire étant donné qu'une infection paludéenne secondaire peut fort bien s'associer, ainsi que nous l'avons vu plus haut, à l'anémie érythroblastique, sans qu'il y ait besoin pour cela d'évoquer une hypothèse de cause à effet. De même, la présence de paludisme constaté par PARADISO chez les parents des malades ne semble pas avoir une signification particulière sur l'apparition de la maladie chez les enfants. Car, cette constata-

tion se limite sur un nombre extrêmement réduit d'observations, tandis que dans aucun cas il n'a été relevé la présence de paludisme chez les parents, parmi les nombreux cas rapportés par J. CAMINOPETROS. L'existence donc de la maladie chez les parents doit être considérée comme une coïncidence, observée, d'ailleurs, dans beaucoup d'autres affections.

Pour résumer donc, l'hypothèse de l'origine paludéenne de l'anémie érythroblastique soutenue par C. CHOREMIS et C. SPILIOPOULOS se montre sans fondements, soit comme étiologie directe, soit comme facteur indirect de la maladie. De plus, le traitement par la quinine institué par ces deux auteurs n'a pas donné les résultats escomptés par eux, si on en juge par l'évolution ultérieure de l'affection chez des malades ayant subi ce traitement et qui plus tard, ont été conduits et examinés à l'Institut Pasteur d'Athènes. A ce propos, il est intéressant de faire remarquer qu'un grand nombre de malades, vus dans le service de notre Maître le Docteur J. CAMINOPETROS, provenait des régions de la Grèce, où le paludisme n'est pas endémique et fait curieux, deux grandes régions de la Grèce, la Macédoine et la Thrace, où l'existence de foyers paludiques est pourtant bien connue de tous, ne font pas jusqu'ici partie de la répartition géographique de la maladie en Grèce, sans vouloir pour cela exclure totalement l'existence de l'affection dans ces deux régions.

2°) Au cours de l'évolution de l'infection paludéenne, il se produit un arrêt de la présence démesurée et anormale d'érythroblastes dans le sang périphérique et en même temps l'hyperleucocytose fait place à la leucopénie comme cela s'observe généralement dans le paludisme de première invasion après l'accès fébrile et dans le paludisme chronique. Toutefois, il reste à préciser la durée de ces résultats après l'interruption du paludisme. L'action de cette dernière présente de grandes analogies avec celle de la radiothérapie dans les cas de leucémies et spécialement de la leucémie myéloïde. Dans deux cas de leucémie aiguë infantile, le traitement par l'inoculation de paludisme, a donné des résultats analogues à ceux de la radiothérapie (CAMINOPETROS).

Les modifications suivantes de la formule cytologique du sang, observées chez une malade âgée de 9 ans, atteinte d'anémie érythroblastique, avec des lésions osseuses très prononcées, suffisent pour montrer l'influence profonde de l'infection paludique sur l'hyperactivité du système hémopoïétique.

*Hémogrammes de la malade ci-dessus
avant et après l'impaludisation*

Polynucléaires neutrophiles	57 %	50 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %	1 %
Lymphocytes et moyens mononucléaires..	35 %	38 %
Grands mononucléaires	1 %	5 %
Formes de transition	1 %	1 %
Formes jeunes	5 %	5 %

Hématies nucléées pour 100 leucocytes

Normoblastés	9	Absence totale
Erythroblastés	8	d'hématies
Mégaloblastés	1	nucléées

3°) On ne trouve presque jamais de parasites dans l'intérieur des hématies altérées (hématies hypochromes, microcytes, poïkilocytes), comme cela s'observe avec d'autres sporozoaires, les piroplasmidés par exemple. Ce fait montre que l'envahissement par l'hématozoaire du globule rouge dépend d'un chimiotactisme entre ce dernier et le premier et que dans l'anémie érythroblastique il s'est produit un changement de ce chimiotactisme. A un pareil changement doit vraisemblablement être attribué l'absence de parasites dans l'intérieur des hématies nucléées à protoplasme basophile, probablement en rapport avec l'absence totale d'hémoglobine dans le cytoplasme de ces cellules très immatures. Ce changement dans le chimiotactisme est assurément dû à une modification de l'état physico-chimique des hématies, qui n'était auparavant mis en évidence que par l'augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Enfin, concurremment à la malariathérapie, il a été fait un large emploi d'extraits opothérapiques d'hypophyse, thymus, thyroïde et parathyroïde, testicules et différentes autres glandes, chez les malades du service de notre Maître le Docteur J. CAMINOPESTROS, dont les résultats feront l'objet d'une communication ultérieure de sa part.

*Questions anthropologiques
soulevées par l'anémie érythroblastique*

Elles sont au nombre de deux: 1° l'étiologie du faciès mongoloïde et 2° l'apparition raciale de la maladie. Pour la

solution du problème de l'étiologie du faciès mongoloïde on s'est basé sur les trois examens suivants :

1° L'examen anthropologique pratiqué sur 17 malades du service de J. CAMINOPETROS par le Professeur d'anthropologie à la Faculté de Médecine d'Athènes, M. COUMARIS.

2° L'examen radiologique du crâne des malades avec ou sans faciès mongoloïde.

3° L'évolution du faciès mongoloïde chez un grand nombre de malades ayant fait l'objet d'une longue observation (CAMINOPETROS).

Les conclusions tirées de ces recherches peuvent être ainsi résumées : 1° le degré et l'évolution des déformations osseuses du crâne et de la face diffèrent d'un malade à l'autre. Chez les uns, les lésions intéressent tous les os de la tête et leur évolution est rapide, tandis que chez les autres les lésions sont limitées à quelques os et leur évolution est lente ; 2° le faciès mongoloïde est de type variable ; d'une façon générale on peut en distinguer deux types : dans l'un, l'épaississement des os du front et des pommettes prédomine, dans l'autre, il est plus accusé à la partie inférieure de la mâchoire supérieure (prognatisme). Dans ce dernier cas, les lèvres sont écartées l'une de l'autre et laissent voir les gencives et les dents antérieures. La comparaison de la radiographie du crâne avec les caractères morphologiques de la face des malades, montre que les déformations de la tête dépendent en général de la localisation et du degré des altérations des os du crâne et de la face.

Ainsi donc, le faciès mongoloïde se présente comme le résultat de la localisation des lésions aux os de la face et spécialement au front et à la mâchoire supérieure. De même les différences observées dans le faciès mongoloïde d'un malade à l'autre, sont dues à des différences de degré de l'épaississement des os. Dans l'ictère hémolytique familial, ainsi que nous l'avons vu à propos de l'étude radiologique, les altérations des os du crâne et de la face sont d'un type analogue à celui de l'anémie érythroblastique et dues au processus morbide particulier aux deux affections : la *réaction hyperplastique des os*. Dans l'idiotie mongoloïde, au contraire, le faciès des malades serait dû à une réaction inverse : l'*hypoplasie des os* probablement due à quelque déficience dans la sécrétion endocrinienne (thyroïde, hypophyse).

En résumé donc, les faits précédents tendent à exclure l'étiologie raciale du faciès mongoloïde chez les malades atteints

d'anémie érythroblastique, à savoir la transmission héréditaire d'un caractère appartenant à la race mongole, tandis qu'ils permettent au contraire de considérer celui-ci comme dû, de même que dans l'ictère hémolytique avec faciès mongoloïde, à l'hyperplasie des os de la tête et spécialement de la face. Mais si l'étiologie du faciès mongoloïde peut en fin de compte être dû à la maladie elle-même, il est difficile d'évoquer la même cause en ce qui concerne l'œil mongolique observé dans beaucoup de cas d'anémie érythroblastique, même en l'absence de faciès mongoloïde typique (voir tableau D). D'après ces observations il faudrait attribuer du moins l'œil mongolique à un rapport racial, indépendamment de toute relation avec la maladie elle-même. A l'appui d'une telle hypothèse concourent les constatations suivantes (CAMINOPETROS): 1° Dans quelques cas, on peut constater la présence chez les parents et certains membres de la famille des malades à faciès mongoloïde, des caractères mongoliques et en particulier l'œil mongolique évoquant la physionomie de ces derniers. Disons à ce propos que la grande fréquence de l'œil mongolique observé dans un cas parmi les membres de trois générations successives, confirme la transmission de ce caractère sous la forme dominante d'après la loi de MENDEL.

2° Chez la famille d'un malade avec faciès mongolien et tache mongolique interfessière très large, l'existence de mélange mongolique a été constatée.

3° L'observation parmi les Grecs originaires de l'Asie Mineure, d'individus présentant l'œil mongolique chez lesquels l'existence dans leur ascendance d'un mélange avec la race mongole, a été vérifié.

En contradiction avec l'hypothèse de l'étiologie raciale de l'anémie érythroblastique vient la récente publication du Professeur COUMARIS, qui à la suite de l'examen anthropologique de 17 malades dont nous parlons plus haut nie l'existence de l'étiologie raciale, même en ce qui concerne l'œil mongolique, en se basant sur le vieil axiome anthropologique que « l'apparition d'un ou de plusieurs caractères d'un syndrome étranger ne signifie pas obligatoirement un rapport racial. Nous savons en effet que l'homme renferme dans sa masse héréditaire le pouvoir d'apparition d'une variation sans qu'il y ait besoin de l'attribuer à quelque ascendant ».

Mais on peut objecter à cela que cet axiome ne peut pas être appliqué même dans le cas d'une observation sporadique et isolée, lorsqu'il s'agit d'un caractère tel que l'œil mongo-

lique, caractère réel de la race jaune. On conçoit de même difficilement son application pour expliquer des faits analogues observés sur un nombre appréciable d'individus sains ou malades, d'autant plus que dans le cas du faciès mongolien et de l'œil mongolique la présence du caractère étranger est facilement perceptible et sa transmission héréditaire sur plusieurs générations aisément retenue de la part de la descendance ce qui n'est pas sans rendre extrêmement facile sa vérification. De plus, cet auteur à l'appui de sa thèse et pour rejeter l'étiologie raciale de la maladie, se base sur des sentiments de nationalité pour nier l'existence de cas de mélanges avec la race mongole parmi les Grecs, spécialement de l'Asie Mineure, soutenant qu'affirmer de pareils faits, c'est dire que tous les Grecs de l'Asie Mineure sont métissés avec la susdite race. Chercher à tirer des conclusions aussi générales en partant des faits observés sur un nombre relativement peu nombreux de familles, c'est croyons-nous, aller trop en avant des réalités.

D'autre part, et ceci d'une façon générale, des considérations basées sur des sentiments nationaux ne doivent pas empêcher le libre cours des discussions scientifiques et ne constituent pas des arguments suffisants pour défendre ou nier une théorie. N'est-ce pas de la libre discussion scientifique que dépend en majeure partie le progrès d'une science ?

Ceci dit, voyons les cas indiscutables de mélange avec la race mongole parmi les Grecs, bien mis en évidence par J. CAMINOPETROS.

Cas de mélange avec la race mongole parmi les Grecs

Ils comprennent les trois observations suivantes :

1°) Ce cas concerne un enfant âgé de trois ans et demi et atteint d'anémie érythroblastique, son faciès est nettement mongolien et en plus on observe chez lui tous les caractères de l'œil mongolique en particulier le repli épicanthique de la paupière supérieure et l'obliquité de la fente palpébrale. Bien mieux, à son examen il existait une grande tache bleutée mongolienne dans la région interfessière. Son père, originaire de Smyrne, a le teint brun, mais les caractères morphologiques de sa face sont du type grec. Chez la mère, au contraire, originaire aussi de Smyrne, de même que chez la mère de celle-ci, on observe l'œil mongolique. Or, d'après l'aveu de la grand-

mère, le bisaïeul maternel du malade était pur Mongol (voir fig. 11)



Fig. 11. — Mélange avec race mongole vérifié dans un cas d'anémie érythroblastique type Cooley.

Malade No 11 du tableau D., porteur d'une tache mongolique interfessière, très étendue. Faciès mongolique parfait.

Chez sa mère, pommettes saillantes et présence de l'œil mongolique. Métissage mongol avoué dans son ascendance.

2°) Il s'agit d'un garçon, né à Athènes, deuxième enfant de parents réfugiés. Le premier enfant, une fille, est âgée de 7 ans. Le père est originaire du Caucase, la mère de Marmara (Asie Mineure). La mère a amené l'enfant pour déterminer la nature de l'hépatosplénomégalie qu'il avait depuis un an. Les examens pratiqués après ponction de la rate et du sternum ont montré des gamètes en croissant de tierce maligne. Un traitement quinique et arsenical a amené la guérison définitive au bout de quelques mois. Le faciès du malade a dès le début attiré

l'attention. En plus de l'œil mongolique et des pommettes saillantes, on observe chez lui plusieurs caractères du visage qui lui donne un aspect mongolien complet avec une seule différence, le teint très brun des téguments du malade. Son aspect avait attiré l'attention de sa famille et lui a valu le nom de l'empereur bien connu d'Ethiopie. Pourtant jamais une origine mongolienne n'a été soupçonnée chez lui. L'insistance pour obtenir des renseignements exacts sur l'origine des parents du malade, a conduit sa mère à apprendre pour la première fois de sa belle-mère, que la mère de cette dernière, c'est-à-dire la grand'mère maternelle du père du malade, était une pure Mongole, de Mongolie, mariée avec un Grec du Caucase. L'examen du père et de la grand'mère paternelle du malade, démontrait en effet, l'existence d'un œil mongolique chez eux. Mais à part l'œil mongolique et une légère saillie des pommettes, nul autre élément corporel ne trahissait leur origine mongolienne. La sœur du malade ressemblant à la mère était d'un type méditerranéen pur.

3°) Ce cas concerne une fillette, âgée de 2 ans, atteinte de leishmaniose viscérale et née à Athènes. Elle est l'enfant unique de père originaire d'Alexandrie et de mère originaire d'une île des Cyclades. Le faciès de la malade paraît dès la première vue, mongolien, et après examen on en est convaincu. Tous les caractères du faciès mongolien s'y retrouvent; de plus, la malade porte à la région sacro-coccygienne et interfessière une grande tache bleue mongolique. Sa face fait un contraste frappant avec celle de sa mère, parfaitement régulière, du pur type grec. Le seul trait commun est le teint brun des téguments. La reconnaissance du faciès mongolien de la malade et l'insistance pour obtenir des renseignements sur l'origine de ses parents ont obligé sa mère à avouer que le père de la malade était le fils d'un Chinois de Pékin, marié à une Grecque originaire d'Alexandrie. D'ailleurs, l'examen du père de la malade a montré la ressemblance absolue de cette dernière avec le premier. Ses yeux, son nez et ses pommettes étaient du type mongol. Le teint jaunâtre de sa peau soulignait davantage cet aspect. Chez les trois sœurs, habitant Alexandrie, le faciès mongolien d'après l'aveu du père est encore plus apparent. Son unique frère faisait exception n'ayant dans son aspect rien de mongolien. Les faits ci-dessus démontrent donc d'une façon incontestable que des cas de mélange avec la race mongole existent parmi les Grecs comme d'ailleurs parmi beaucoup d'autres peuples d'Europe. Et ceci n'a rien d'extraordinaire

étant donné les métissages qui, depuis des milliers d'années sur le globe terrestre, au cours des conquêtes ou des invasions, brassent sans cesse les formes humaines (DESFOSSÉS). Enfin, l'œil mongolique et les caractères mongoliens de la face sont fréquemment rencontrés parmi certains groupes de réfugiés installés aux environs d'Athènes. Ces individus appartiennent généralement à des familles provenant de l'intérieur de l'Asie Mineure, c'est-à-dire des régions dont les habitants, d'après les données de l'Anthropogéographie, appartiennent à des races issues du mélange avec la race mongole (Turcomans, Karamans, Kirghiz, Tatars, Seldjoukides, etc.). Cette fréquence de l'œil mongolique est certainement due à sa propriété de transmission héréditaire sous le type de caractère dominant d'après la loi de MENDEL. A cette occasion, rappelons que l'œil mongolique se rencontre également en France dans une proportion assez considérable, dans les départements de l'Auvergne et de la Lozère. De même, d'après RANKE, les yeux obliques s'observent en Bohême dans une proportion de 1 % chez les hommes et 2 % chez les femmes (P. HUARD et ses collaborateurs).

CONCLUSIONS

L'anémie érythroblastique constitue une entité clinique spéciale et mérite d'être distinguée des autres anémies primitives ou secondaires fréquemment rencontrées dans l'enfance, spécialement de l'anémie de von Jaksch-Luzet avec laquelle elle fut longtemps confondue.

L'entité morbide de cette dernière anémie est bien douteuse ; admise par certains auteurs (LEHNDORFF, DI GUGLIELMO), elle est niée par d'autres (COOLEY). Pour notre part, nous la considérons comme secondaire et due à des causes exogènes ou endogènes (infectieuses, toxiques, alimentaires, etc.) et guérissant habituellement par les moyens thérapeutiques usuels.

L'anémie érythroblastique ne se voit, jusqu'ici, que sur des enfants dont les parents sont originaires de la Méditerranée Orientale et avant tout sur des Italiens et des Grecs.

C'est une maladie qui frappe ordinairement la première et la seconde enfance, mais peut exceptionnellement se rencontrer à l'adolescence et même à l'âge adulte.

L'affection est constitutionnelle, familiale et héréditaire, d'évolution lente et progressive et de pronostic extrêmement grave, en règle générale mortel.

Elle a été décrite pour la première fois en 1925 par le médecin américain COOLEY, de Détroit, (Michigan) sur des enfants d'émigrés italiens, grecs et syriens nés en Amérique du Nord. Malgré le petit nombre de malades, cinq en tout, observés par lui, la maladie a été facilement reconnue grâce à l'examen radiologique qui a mis en évidence des altérations osseuses d'un type spécial.

Les nombreux cas décrits par la suite, aux deux Amériques et en Europe concernent toujours des enfants d'émigrés italiens, grecs et syriens, mais un grand nombre parmi eux ne doit pas rentrer dans le même groupe d'anémie érythroblastique, la maladie ayant été confondue dans ces cas avec une autre affection très voisine, l'ictère hémolytique familial. Ceci est uniquement dû à la méconnaissance de la valeur diagnostique de la résistance globulaire augmentée dans tous les cas d'anémie érythroblastique.

Jusqu'aux travaux récents de notre Maître le Decteur J. CAMINOPETROS, l'étiologie et la pathogénie de la maladie étaient encore très obscures. Les résultats de ces recherches poursuivies pendant fort longtemps et portant sur un nombre très élevé de malades et de leurs familles ont grandement contribué au progrès de nos connaissances sur cette curieuse affection dont les traits caractéristiques peuvent se résumer ainsi :

L'augmentation de la résistance globulaire est le caractère essentiel de l'anémie érythroblastique et suffit à elle seule pour poser le diagnostic de la maladie, contrairement à ce qui s'observe dans l'ictère hémolytique familial, où la résistance est habituellement diminuée. Les autres caractères principaux de l'affection sont : le faciès mongoloïde, la spléno-hépatomégalie, les altérations osseuses et la présence persistante d'érythroblastes, éléments immatures de la série rouge, dans le sang périphérique.

En dehors de la forme typique avec faciès mongoloïde complet, décrit par COOLEY, il existe une nouvelle forme isolée dernièrement par J. CAMINOPETROS, sous le nom d'« anémie des Géophages ». De plus, une seconde variété de l'anémie a été isolée par lui, caractérisée par la présence d'hématies falciformes de type incomplet (formes allongées) dans le sang, rappelant l'aspect en faucille des globules rouges de l'anémie des nègres. Un cas analogue a été également décrit en 1929 par COOLEY sur un enfant grec.

Les altérations osseuses observées dans l'anémie érythroblastique sont très spéciales et ne se rencontrent que dans deux autres maladies également constitutionnelles, familiales et héréditaires : l'ictère hémolytique familial et l'anémie des nègres à hématies falciformes.

Les déformations osseuses de la face et du crâne sont le résultat de la réaction hyperplastique des os et à ce même processus sont dues aussi les déformations craniales observées

dans les deux maladies précitées. Mais l'œil mongolique rencontré dans dix cas sur quatorze malades avec faciès mongoloïde complet et dans deux sur onze sans ce faciès, doit être considéré comme un caractère racial et précisément de la race mongole. Le cas d'un malade atteint d'anémie érythroblastique avec faciès et œil mongoliens, chez les ascendants duquel un métissage avec la race mongole a été vérifié témoigne en faveur de cette hypothèse : elle résulte aussi de l'observation d'individus sains présentant le faciès et l'œil mongolique ou seulement ce dernier caractère et dont l'apparition est due à un métissage mongolique dans leur ascendance.

La transmission héréditaire de l'œil mongolique constatée parmi les membres de trois générations successives semble se faire, d'une façon certaine, sous le type de caractère dominant suivant la loi de MENDEL. Ce dernier fait explique également sa fréquence parmi certains groupes de réfugiés d'Asie Mineure (CAMINOPETROS).

La fréquence de l'œil mongolique chez les malades atteints d'anémie érythroblastique peut être due soit à un rapport racial de l'affection elle-même, soit à une simple coïncidence de transmission héréditaire d'un caractère étranger : cependant, il n'est pas moins certain que la question de rapport racial de la maladie se pose.

L'affection s'observe fréquemment chez les Grecs d'Asie Mineure et ce fait indique la nécessité de rechercher la maladie dans ce pays chez les Turcs et d'une façon générale chez les différents peuples autochtones d'Asie Mineure, qui sont pour la plupart d'origine mongole.

Des éléments morbides cachés existent chez les parents et collatéraux des malades, ils sont mis en évidence par l'examen de la résistance globulaire, qui est augmentée et l'examen radiologique, qui montre des lésions osseuses analogues à celles des malades et localisées surtout aux os du crâne ; ces deux caractères particuliers sont probablement dus à une altération de l'érythropoïèse, transmissible héréditairement sous le type de caractère récessif, ce qui est prouvé par le mode de transmission de l'affection, d'une génération à l'autre par des individus apparemment sains.

L'examen de la résistance globulaire est un moyen sûr pour dépister les porteurs latents de la maladie et permet ainsi de prendre des mesures de prévoyance sociale. La seule mesure prophylactique indiquée contre cette maladie d'une gravité ex-

trême est l'interdiction de la procréation, qui sera limitée aux seuls porteurs latents parmi les membres de la famille des malades.

L'examen des groupes sanguins chez les malades et les membres de leurs familles montre qu'il n'existe pas de rapport entre la maladie et un groupe donné, mais qu'il y a identité de groupe sanguin entre les ascendants qui transmettent l'affection et les descendants qui l'héritent. Ce fait observé pour la première fois par J. CAMINOPETROS, a été dernièrement confirmé par DEBRÉ et ses collaborateurs dans le cas d'ictère hémolytique familial.

Enfin l'impaludisation semble être la seule méthode thérapeutique, qui permet d'obtenir un arrêt du fonctionnement démesuré et anormal du système hémopoïétique. Le comportement des parasites vis-à-vis des globules rouges altérés ou immatures, observé d'une façon constante au cours de l'évolution du paludisme, montre qu'il se produit dans l'anémie érythroblastique une modification de l'état physico-chimique des hématies, fait qui est démontré également par l'augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

Vu, le Doyen,

TIFFENEAU.

Vu, le Président de Thèse,

Robert DEBRÉ.

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Vu et permis d'imprimer,

ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ACUNA (M.). — Evolution de deux cas de maladie de von Jaksch-Luzet après splénectomie. *Bul. de la Soc. de Péd. de Paris* T. 28, 1930, p. 482.
- Altérations radiologiques du squelette dans l'ictère hémolytique congénital. *Soc. Méd. Hôp.*, 19 nov. 1937.
 - Résultats éloignés de la splénectomie dans l'anémie érythroblastique. *Bul. de la Soc. de Péd. de Paris*, novembre 1937, p. 632.
- ARAVANTINOS (A.). — Erythroblastoses. *Helliniki Iatriki*, fasc. 7, 1936, Salonique.
- ARIES (P. L.). — Erythroblastic anemia in infancy. *Chicago. Pediatric Soc. Am. J. Dis. of Chil.* T. 45, p. 1369, 1933.
- AURICCHIO (L.). — Su alcuni sindromi di anemia con splenomegalia a carattere familiare nell'infanzia. *La Pediatria*, vol. 36, fasc. 19, 1928, p. 1023-1040.
- BARTSOKA (S.). — Contribution à l'étude de l'Idiotie Mongoloïde. *Thèse de Doctorat, Athènes*, 1935.
- BATY (J. M.). — Anemia in infants and children. *New England J. Med.*, T. 203, p. 319, 1930.
- BATY (J. M.), BLACKFAN (K. D.), and DIAMOND (L. K.). — Blood studies in infants and in children, erythroblastic anemia; clinical and pathology study. *Am. J. Dis. Chil.* T. 43, p. 667-704, mars 1932.
- BLONDEL-CHIGHIN (D.). — L'anémie infantile érythroblastique, type Cooley. *Thèse de Doctorat, Lyon*, 1936.
- BORZELL (F. F.). — Erythroblastic anemia (Cooley's syndrome). *Am. J. Roent* T. 30, p. 657-667, nov. 1933.
- CAMINOPETROS (J.). — Anémie érythroblastique considérée comme idiopathique des races de la Méditerranée. L'anémie des mangeurs de terre. *Soc. Méd. d'Athènes*, 16 nov. 1935.
- A propos d'une anémie spéciale semblable à l'anémie héréditaire spéciale à la race nègre avec hématies falciformes. *Soc. Méd. d'Athènes*, 18 janvier 1936.
 - A propos de nouvelles acquisitions de laboratoire dans l'anémie érythroblastique. *Soc. Méd. d'Athènes*, 14 novem. 1936.
 - A propos de l'influence du paludisme sur l'anémie érythroblastique. *Soc. Méd. d'Athènes*, 6 mars 1937.
 - Recherches sur l'anémie érythroblastique infantile des peuples de la Méditerranée Orientale. Premier mémoire : *Etude nosologique*. *An. de Méd.*, T. 43, n° 1, p. 27-61, janv. 1938.
 - Recherches sur l'anémie érythroblastique des peuples de la Méditerranée Orientale. Deuxième mémoire : *Etude anthropologique, étiologique et pathogénique. La transmission héréditaire de la maladie*. *An. de Méd.*, T. 43, n° 2, p. 104-125, février 1938.
 - L'anémie érythroblastique des peuples de la Méditerranée Orientale. *Monographie de l'Académie d'Athènes*, vol. VI, n° 3, 1937.
 - Le kala-azar. Recherches épidémiologiques et expérimentales sur son mode de transmission. 4^e Congrès International de Pathologie Comparée, Athènes, 1936.

- CAPPER (A.). — The nature of von Jaksch's anemia and the effect of splenectomy. *Am. J. Med. Sc.*, T. 181, p. 620, 1931.
- CASANBON (A.) et RODOLFO KREUTZER. — Consideraciones sobre un caso de anemia eritroblastica tipo « Cooley ». *Prensa Medica Argentina*, n° 27, sept. 1936, p. 2131-2137.
- CAREDDU (G.). — Anemia splenica infantile e terapia attinica. *Rivista Di Clinica Ped.* n° 1, 1929.
- CHEVALLIER (P.), COLIN (I.) et ELY (Z.). — Deux cas de chlorose érythroblastique de la première enfance. *Soc. Franc. d'Hémat.*, 5 nov. 1935, *Le Sañg*, T. 10, n° 1, 1936, p. 102-108.
- CHOREMIS (C.) et SPILIOPOULOS (G.). — De l'étiologie et du traitement de l'anémie type von Jaksch-Cooley. *Iatrica Chronica*, février 1936, p. 8 et *Jahrb. f. Kind.*, mars 1937, p. 317-329 (en langue allemande).
- COMBY (J.). — Thalassanémie ou anémie Méditerranéenne. *Revue générale in Archiv. de Méd. des Enfants*, T. 37, p. 732-741, déc. 1934.
- Anémie de Niemann-Pick. *Arch. de Méd. des Enfants*, janvier 1929, p. 36-43.
- La maladie de Gaucher, chez les enfants. *Arch. de Méd. des Enfants*, février 1916, p. 94-98.
- COOLEY (T. B.), WITWER (E. R.) and PEARL-LEE. — Anemia in children with splenomegaly and peculiar bone changes. *Trans. Am. Ped. Soc.* 1925, and *Am. J. Dis. Chil.*, p. 347-363, sept. 1927.
- COOLEY (T. B.) and PEARL-LEE. — Erythroblastic anemia, additional comments, *Am. J. Dis. Chil.* march, 1932, p. 705-708.
- COOLEY (T. B.) and PEARL-LEE. — Role of erythrocyte fragmentation in the genesis of anemia. *J. Ped.* july 1933, T. 33.
- COOLEY (T. B.). — Von Jaksch's anemia. *Am. J. Dis. Chil.* may 1927, p. 786-797.
- Likenesses and contrast in the hemolytic anemia of childhood. *Am. J. Dis. Chil.*, decem. 1928, T. 36, p. 1257-1263.
- Sickle cell anemia in a greek family. *Am. J. Dis. Chil.* july 1929, vol. 38, p. 103-106.
- Erythroblastic anemia. *Scritti Medici in onore di R. Jemina*, p. 317-325, 1924.
- COUMARIS (I.). — Société anthropologique d'Athènes. *Iatrica Chronika*, mars 1937.
- CRAWFORD (R.) and WILLIAMSON (R.). — Erythroblastic anemia of childhood. *Am. J. Dis. Chil.* T. 46, p. 565-571, sep. 1933.
- DALLA VOLTA (A.). — Splenomegalia emolitica famigliare eritremica (Sindrome di Cooley). *Arch. di Pat. e Clin. Med.*, T. 15, p. 34-75, 1935.
- DE BIASI (B.). — Anemia di Cooley o anemia eritroblastica familiare dell' infanzia. *Scritti Medici in onore di R. Jemina*, vol. I, p. 353-362, 1934.
- DEBRE (R.), LAMY (M.) et SEE (G.). — La myélographie. *Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, 13 déc. 1935, p. 1712-1723.
- DEBRE (R.), LAMY (M.), SEE (G.) et Mme SCHRAMEK. — La maladie hémolytique. *An. de Méd.* T. 40, n° 3, oct. 1936, p. 251-283.
- DEBRE (R.), LAMY (M.), MOZER (M.), SEE (G.) et KAPLAN (S.). — Maladie hémolytique chez deux jumeaux avec des déformations cranio-faciales et linguale. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, 28 nov. 1937.
- DESFOSSÉS (P.). — L'œil Mongol. — L'œil des Indo-chinois. *Presse Méd.*, n° 57, juillet 1938, p. 1125.

- DIAMANTOPOULOS (I.). — Sur la fréquence des groupes sanguins en Grèce. *Soc. Anthropol. d'Athènes*, 1928.
- DIGGS (L.). — Bone changes in sickle cell anemia. *J. Am. of Med. Assoc.* 1937, p. 1376.
- DI GUGLIELMO. — Le eritremie (Mielosi eritremiche). *Haematologica Archivio*, vol. 17, fasc. 6, 1936, p. 3-17.
- DONDI (G.). — Contributo a la conoscenza delle anemie splenomegaliche emolitiche nell'infanzia. *Ospedale Maggiore di Novarra*. T. 12, n° 12, 1934.
- DUJARRIC de la RIVIERE (R.) et KOSSOVITCH (N.). — Les groupes sanguins. *Baillière, Paris*, 1936.
- ELISARDE (de F.) et BERANGER (R. P.). — Alteraciones radiológicas del esqueleto en las anemia infantiles con esplenomegalia (anemia eritroblastica de Cooley). *Prensa Med. Argent.* T. 23, p. 557-565, février 1936.
- EMILE WEIL (P.), ISCH-WALL (P.) et PERLES (S.). — La maladie érythroblastique de l'adulte. *Ann. de Méd.*, T. 43, n° 1, janvier 1938, p. 5-35.
- La morphologie des globules rouges dans les crypto-érythroblastoses. *Le Sang*, T. 10, n° 2, p. 1004-1007, 1936.
- EMILE WEIL (P.) et LAMY (M.). — Les anémies hémolytiques constitutionnelles. *Le Monde Médical*, 1^{er}-15 mars 1938, p. 417.
- FANCONI (G.). — Présentation de deux cas d'anémie Cooley. *Soc. Suisse de Péd.* 1935.
- Die primäre Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter. *Monatsschrift für Kinderheilkunde*, T. 68, P. 129, 1937 et *Archiv. f. Kind.* T. 110 P. 44, 1937.
- FEINGOLD (B. F.) and CASE (J. T.). — Roentgenologic skull changes in the anemias of childhood, report of a case : a few notes on similar findings among the skulls of Peruvian Indians. *Am. J. Roent.* T. 29, P. 194, 1933.
- FERRANNINI (L.). — Anemia splenica infantile e linfosi aleucemica. *Minerva Medica*. N° 19, P. 617-622, 12 maggio, 1935.
- FERRATA (A.). — Sulla classificazione delle anemie. *Haematologica Archivio* ; vol. 19, fasc. 1, P. 1-17.
- FIRONS (S.). — Les érythroblastoses infantiles. Ictère grave familiale du nouveau-né et anémie Méditerranéenne. *Le Concours Médical*. 8 déc. 1935.
- FRIEDMAN (L. J.). — Osseous changes in hemolytic icterus. *Am. J. Roent.* T. 20, P. 440, 1928.
- FRIES (J. H.), DUHAM (E. E.) and SHAIR (H. M.). — Erythroblastic anemia ; report of tow cases. *J. Ped.* T. 2 P. 487-492, April 1933.
- GERBASI (M.). — L' « anemia eritroblastica » del Cooley, in America e nei paesi mediterranei, *Pediatria*, T. XV, fasc. 6, P. 553-568, 1937.
- GILBERT (A.) et WEIMBERG (M.). — Traité du Sang. *Baillière*, 1913 et 1921.
- GRINNAN (A. G.). — Roentgenologic bone changes in Sickle cell and erythroblastic anemia. Report of nine cases. *Am. J. Roent.* N° 34 sept. 1935, P. 297-309.
- HITZROT (J. M.). — Unclassified type of splenomegaly in children. *Ann. Surgery*, T. 88, P. 361, 1928.

- HUARD (P.), NGUYEN-NUAN-NGUYEN et HACH. — Recherche sur l'œil des Indo-Chinois et sur ses annexes. *L'Anthropologie*, 1938, T. 48, N° 1-2, P. 29.
- JAKSCH (VON R.). — Ueber leukanemie und leukocytose im Kindesalter. *Wiener Klin. Wochens.* 30 mai 1889, P. 435-439 et 456-458.
- JOLLY (J.). — Traité technique d'Hématologie, *Maloine, Paris*, 1923.
- KARSHNER (R. G.). — Roentgen studies of the bones in certain diseases of the blood and the hematopoietic system. *Am. J. Roent. T.* 20, P. 433-439, 1928.
- KATO (K.) and DOWNEY (H.). — Hematology of erythroblastic anemia (type Cooley). — *Folia Haematologica T.* 50, P. 55-67, 1933.
- KOCH (L. A.) and SHAPIRO (B.). — Erythroblastic anemia; Review of cases reported showing roentgenographic changes in bones and five additional cases. *Am. J. Dis. Chil. T.* 44, N° 2, P. 318-335 august 1932.
- LATTES (L.). — L'individualité du sang. *Masson*, 1929.
- LEHNDORFF (H.). — Die Erythroblastosen im Kindesalter. *Zeitschrift f. Kind. T.* 56, P. 422-439, 1934.
- Les maladies érythroblastiques. *Le Sang*, T. 9, N° 1. 1935, P. 206-212.
 - Anämien bei Neugeborenen. *Arch. f. Kind.* 11 février 1938.
 - Familiäre und hereditäre Anämien. *Wiener Klin. Wochens.* N° 1, P. 748-750, 1935.
 - Die erythroblastanämie. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, vol. 50, P. 568, 1936.
- MACCANTI (A.). — Contributo alla conoscenza della anemia splenica infantile a tipo familiare. *Rivista di Clinica Ped. fasc.* 8, 1928.
- MAKKAS (G.). — Deux cas d'érythroblastose spéciale. *Bull. de la Soc. Méd. Hell.* 31 juillet 1935.
- MAKKAS (G.) et SPILIOPOULOS (G.). — Sur une maladie spéciale grave de l'érythropoièse. *Kliniki*, août 1933.
- MALLARME (J.). — Etude du myélogramme normal et pathologique par ponction sternale. *Thèse de Doctorat. Paris* 1937.
- MANDEVILLE. — Radiology, T. 15, P. 72, *July* 1930.
- MITROPOULOS (P.). — Sur les cas d'anémie grave de l'enfance. *Kliniki*, sept. 1933, P. 704-710.
- MONGRIEFF (A.) and WHITBY (L. E. N.). — Cooley's anemia. *Lancet* sept. 1934, P. 648-649.
- NAEGELI (O.). — Allgemeine Konstitutionslehre in naturwissenschaftlichen und Medizinische Betrachtung. *Springer, Berlin* 1934.
- NEGREIROS-RINALDI. — Morfologia normale e patologica dei globuli rossi. *Casa editrice di Folia Medica Napoli* 1916.
- NEWELL (R. R.). — *Am. J. Roent.* vol. 33, P. 629, 1930.
- ORTOLANI (M.). — Contributo allo studio dell' osteoemopatia di Cooley. *Il Lattante*, 1936, fasc. VII-VIII.
- PARADISO (F.). — Contributo allo studio dell' eritroblastosi leucemica. *Rivista Il Lattante*, fasc. 8, agosto 1930.
- Su alcuni casi d'anemia con eritroblastosi ed alterazioni scheletriche a base prevalentemente osteoporotica. *La Ped. del Med. Prat.* vol. 9, N° 9, 1934.
- PARKER (D. W.). — Erythroblastic anemia; case report. *New england J. Med. T.* 208, P. 1147-1151, *June* 1933.
- PARMELEE (A. H.). — Anemia with peculiar bone changes in the skull. *Tr. Ped. Soc.* 1930, in *Am. J. Dis. Chil. T.* 39, P. 1364, 1930.

- PEHU (M.) et NOEL (R.). — Les érythroblastoses infantiles à type familial ou racial. *Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris*, 19 février 1935, T. 113, N° 3, P. 269-274.
- PEHU (M.), NOVE-JOSSERAND (L.) et NOEL (R.). — Erythroblastoses type Cooley (anémie Méditerranéenne) observée tout récemment (Mars 1935) à Lyon, chez deux sœurs nées de parents sardes. *Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris*, 9 avril 1935, T. 113, P. 462-467.
- PEHU (M.), NOVE-JOSSERAND (L.) et NOEL (R.). — Anémie type Cooley observée à Lyon chez deux sœurs nées de parents sardes. *Rev. Franc. de Pédiat.* T. 11, N° 3, 1935.
- PEHU (M.), TRILLAT (P.) et NOEL (R.). — Nouvelle contribution à l'étude des érythroblastoses observées chez le nouveau-né. *Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris*, T. 114, N° 41, P. 820, 1935.
- PEHU (M.), TRILLAT (P.), NOEL (R.) et Mlle MOISESCO. — Les érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né à type familial. *Rev. Franc. de Pédiat.* T. 10, N° 4, 1934.
- PENBERTHY (G. C.) et COOLEY (T. B.). — Results of splenectomy in childhood. *An. of Surgery*, october 1934, P. 645-655.
- PERDICOLOGOS (M.). — Un cas persistant d'érythroblastose spéciale. *Bull. Soc. Pédi. Hell.*, 31 juillet 1935.
- PINCHERLE (M.). — Presentazione di due casi di Sindrome tipo Cooley. *Bull. delle Scienze Mediche*, fasc. II, 1935.
- PONTONI (L.). — Eritremia cronica familiare tipo Cooley, *Hoematologica Archivio*, vol. 18, fasc. 4, P. 377-451.
- RAVENNA (F.) et CANNELLA (C.). — Una forma nuova di grave anemia infantile associata ad osteoporosi diffusa. Sindrome di Cooley. Policlino (sez. pratica), T. 41, P. 807-812, 28 maggio 1934.
- RIEUX (J.). — *Traité d'Hématologie clinique*, G. Doin, 1924.
- RUGGLES-GATES (R.). — Heredity in man. *Constable and company*, 1929.
- SANTA MARIA (J. C.), PICENA (J. P.) et MILIA (F. C.). — Anemia eritroblastica de Cooley. *Revista de la Soc. de Ped. de Rosario*, déc. 1937.
- SANTILLANA (A.). — Contribution à l'étude de l'anémie de von Jaksch-Luzet à forme familiale du type Cooley. *Arch. de Méd. des Enf.* T. 41, N° 6, juin 1938, P. 356.
- SCHERWOOD (Dr.). — *Am. J. Roent.* vol. 23, P. 628, 1930.
- SCHILLING (V.). — The blood picture and its clinical significance. Translated and edited by R. B. H. Gradwohl. *Henry Kimpton. London* 1929.
- SEND RAIL (M.), LYON (A.) et LASSERRE (J.). — Infantilisme splénique de type Cooley. *Bull. Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, T. 52, P. 902, 1936.
- SIMONETTI-CUIZZA (R.). — Un caso di anemia eritroblastica tipo Cooley, splenectomia. *La Clin. Ped.* 1936.
- SORRENTINO (C.). — Un caso di mielosi eritroleucemica a tipo megaloblastico in un lattante. *La Ped.* vol. 38, fasc. 8, P. 441-450, 1930.
- SPILIOPOULOS (G.). — De la nature des lésions observées sur le squelette dans l'anémie type von Jaksch-Cooley. *Iatrica Chronica* février 1936, P. 67 et *Jahrb. f. Kind.* mars 1937.
- SPYROPOULOS (N.). — Contribution à l'étude de l'anémie pseudo-leucémique des enfants. *Arch. de Méd. des Enfants*, T. 39, février 1936.
- STILLMAN (R. G.). — A study of von Jaksch's Anemia. *Am. J. Med. Sc.* T. 153, P. 218, feb. 1917.

- STORTI (E.). — Mielosi eritremica splenomegalica con aplasia mieloide ; contributo clinico, hematologico ed istopatologico. *Minerva Medica* T. 177, P. 182, 28 février 1936, et *Haemat. Arch.* vol. 17, fasc. 5, P. 393, 1936.
- TZANCK (A.) et DREYFUSS (A.). — Essai de classement des anémies. *Le Sang*, T. XI, N° 8, P. 794-805, 1937.
- VALDES (J.). et DEPETRIS (P.). — Anemia esplenica familiar, Anemia eritroblastica. *Arch. Arg. de Pediatría*, août 1935.
- VELASCO-BLANCO (L.), COPELLO (O.) et ECHEGARAY. — Anemia eritroblastica de Cooley. *Ar. Am. Med.* T. 8, P. 36, 1932.
- VELASCO-BLANCO (L.) et FUKS (D.). — Considerationes sobre un nuovo caso de anemia eritroblastica en un lactante de 6 meses. *Arch. Am. Med.* T. 9, P. 65-70, 1933.
- VOGEL (H. A.). — Erythroblastic or Mediterranean anemia. *J. Med. Soc. New Jersey* T. 32, P. 406-407, july 1935.
- VOGT (E.) and DIAMOND (L. K.). — Congenital anemias, Roentgenologically considered. *Am. J. Roent.* T. 23, P. 625, 1930.
- WHIPPLE (A. O.), REEVES and COBB. — Atypical hemolytic anemia with splenomegaly in children. *An. of Surgery*, T. 88, P. 380, 1928.
- WHIPPLE (G. H.) and BRADFORD (W. L.). — Racial or familial anemia of children associated with fundamental disturbances of bone and pigment metabolism (Cooley-von Jaksch). *Am. J. Dis. Chil.* T. 44, P. 336-365, aug. 1932.
- Mediterranean Disease. — Thalassemia (erythroblastic anemia of Cooley) associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. *Journal of Ped.* T. 9, sept. 1936, P. 279.
- WHITCHER (B. R.). — Erythroblastemia of infants (von Jaksch's disease). *Am. J. Med. Sc.* T. 179, 1930, P. 236-241.
- WILLIAMS (H. U.). — Human Paleopathology with some original observations on symmetrical osteoporosis of skulls. *Arch. Path.* may 1929.
- WOLLSTEIN (M.) and KREIDEL (K. V.). — Familial hemolytic anemia of childhood von Jaksch. *Am. J. Dis. Chil.* T. 39, P. 115, 1930.
- ZERVOS (N.). — Kliniki, octobre 1933
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	12
Historique et critique des cas décrits jusqu'à ce jour . . .	17
Définition.	25
Répartition géographique.	30
Etiologie et pathogénie	30
Symptomatologie	45
Conclusions	84
Bibliographie.	88

